

【表 1】 [薬理試験例 1 : 血管新生因子混合物刺激による血管内皮細胞の *i n v a s i v e t u b e f o r m a t i o n* (浸潤性管腔形成) に対する阻害作用]

実施例番号	0. 0 1 $\mu$ M	0. 1 $\mu$ M	1. 0 $\mu$ M
2 5	++	+/-	+/-
5 3	+++	+/-	-
5 5	+++	+/-	+/-
7 2	+++	-	-
7 4	++	-	-
7 5	+++	+/-	-
8 1	++	-	-
1 0 0	++	+/-	+/-
1 5 3	+/-	-	-
1 7 2	+	+/-	+/-
1 8 9	+/-	-	-
2 1 2	+/-	-	-
2 4 5	+/-	-	-
2 9 8	+/-	-	-
3 1 6	+/-	-	-
3 4 8	+/-	-	-
3 6 8	-	-	-
3 7 4	+/-	-	-
4 0 4	-	-	-
4 1 5	+/-	-	-
4 2 2	+	-	-

薬理試験例 2 : 血管新生因子刺激による血管内皮細胞の *s a n d w i c h t u b e f o r m a t i o n* (管腔形成) に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (H U V E C) は薬理試験例 1 と同様の方法に従って単離し、5 % C O <sub>2</sub> インキュベーター中 (3 7 °C) において E G M - 2 培地 (クロネティクス社より購入) を用いて *c o n f l u e n t* になるまで培養した。C o l l a g e n : 5 x R P M I 1 6 4 0 : 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチンより購入) の 7 : 2 : 1 の氷冷混合液を、2 4 ウェルプレートの各ウェルに 0. 4 m l ずつ分注した後、5 % C O <sub>2</sub> インキュベーター中 (3 7 °C) で 4 0 分間静置してゲル化させた。H U V E C をトリプシン、E D T A を用いて回収した後、各

ウェルに血管新生因子である  $20 \text{ ng/ml}$  FGF2 (GIBCO BRL社より購入) と  $10 \text{ ng/ml}$  EGF (GIBCO BRL社より購入)、もしくは  $25 \text{ ng/ml}$  VEGF (和光純薬より購入) と  $10 \text{ ng/ml}$  EGF、もしくは  $30 \text{ ng/ml}$  HGF (R&D社より購入) と  $10 \text{ ng/ml}$  EGF を加えた内皮細胞培養用無血清培地 (SFM、ギブコ社より購入) により HUVEC を懸濁し、この細胞懸濁液を  $0.4 \text{ ml}$  (細胞数は使用する HUVEC のロットによって多少異なるが、 $1 \sim 1.2 \times 10^5$  個の細胞を用いた) ずつ加え、 $5\% \text{ CO}_2$  インキュベーター中 ( $37^\circ\text{C}$ ) で一晩培養した。翌日、上層の培地を吸引除去後、collagen:  $5 \times \text{RPMI } 1640$ : 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチン社より購入) の  $7:2:1$  の氷冷混合液を  $0.4 \text{ ml}$  ずつ重層し、 $5\% \text{ CO}_2$  インキュベーター中 ( $37^\circ\text{C}$ ) で4時間静置しゲル化させた。上層に上記の各血管新生因子と希釈した被検物質を含む SFM の溶液  $1.5 \text{ ml}$  を加え  $5\% \text{ CO}_2$  インキュベーター中 ( $37^\circ\text{C}$ ) で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの培養上清を吸引除去後、PBS に溶解した  $3.3 \text{ mg/ml}$  MTT (シグマ社より購入) 溶液  $0.4 \text{ ml}$  を各ウェルに加え  $5\% \text{ CO}_2$  インキュベーター中 ( $37^\circ\text{C}$ ) で約2時間培養した。各ウェルの collagen ゲル内に形成された管腔 (tube) が MTT により染色され、その管腔像をコンピューター (マッキントッシュ) に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「Mac Scope」 (三谷商事より購入) により求めた。被検物質を添加していないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を添加したウェル内に形成された管腔の全長の比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を  $50\%$  阻害するのに必要な濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を求めた。

【表 2】 [薬理試験例 2 : V E G F 刺激による血管内皮細胞の s a n d w i c h  
t u b e f o r m a t i o n (管腔形成) に対する阻害作用]

実施例番号	I C <sub>50</sub> (nM)	実施例番号	I C <sub>50</sub> (nM)
1	3 1 0	1 2	4 4
1 9	2 8	2 3	1 0 0
5 3	9 . 9	5 5	3 5
5 9	1 7 0	6 5	5 . 9
7 0	5 8	7 2	2 2
7 4	5 . 9	7 5	1 . 4
8 1	1 . 8	1 0 0	6 . 3
1 0 8	4 . 9	1 1 6	8 . 1
1 2 1	4 2	1 2 7	7 . 5
1 2 9	4 0	1 3 7	1 0
1 5 3	0 . 0 2	1 5 5	1 . 4
1 5 7	0 . 9	1 5 9	0 . 6
1 8 6	2 3	1 8 9	0 . 3
1 9 8	1 . 5	2 0 2	1 5
2 0 4	0 . 9	2 1 1	0 . 3
2 1 5	2 2	2 2 4	2 6
2 4 9	1 . 6	2 5 3	4 0
2 5 6	3 6	2 6 5	0 . 6
2 6 6	0 . 6	2 8 3	3 6
2 8 9	4 . 6	2 9 6	3 4
2 9 8	0 . 7	2 9 9	1 . 0
3 0 0	7 . 5	3 0 4	0 . 3
3 0 8	5 . 2	3 1 4	4 . 2
3 1 6	1 . 0	3 2 0	2 . 5
3 2 5	1 . 0	3 2 6	1 . 0
3 2 7	5 6	3 4 6	2 5
3 6 8	5 . 4	3 7 2	4 4
3 7 4	3 . 0	3 8 1	4 . 7
3 8 2	4 . 6	3 8 6	1 0
4 0 4	2 . 8	4 0 5	2 8
4 0 8	3 9	4 1 5	3 . 8
4 1 9	1 0	4 2 2	4 . 8
4 3 3	5 . 6	4 3 6	2 2
4 4 0	1 . 4	4 4 1	3 . 6
4 4 2	7 . 2	4 4 4	5 . 5
4 4 5	6 . 2	4 4 6	4 . 0
4 5 0	4 . 5	4 5 4	3 . 7
4 5 5	7 . 8	4 6 3	2 6
4 9 0	2 6	4 9 2	7 . 2
4 9 3	9 . 0	4 9 4	9 . 3
4 9 7	4 . 6	5 0 3	6 . 4
5 0 4	4 . 6	5 0 5	8 . 9
5 1 8	1 . 3	5 2 0	1 . 5
5 2 1	0 . 5	5 7 8	1 3

薬理試験例 3：受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害能の測定

このアッセイは、被験物質のチロシンキナーゼ活性を阻害する能力を決定する。VEGFR2の細胞質ドメインをコードするDNAは、全遺伝子合成 (Edwards M、International Biotechnology Lab 5 (3)、19-25、1987) またはクローニングにより得られる。次いで、これらは、適切な発現系において発現されることにより、チロシンキナーゼ活性を有するポリペプチドが得られる。例えば、昆虫細胞 (insect cell) において組み換えタンパク質の発現により得られたVEGFR2の細胞質ドメインが、固有のチロシンキナーゼ活性を示すことが見出された。VEGFR2 (Genbank取得番号L04947) の場合、細胞質ドメインをコードする1.7kbのDNAフラグメントであり、リジン791から始まり、かつ終止コドンを含み、Termanら (Oncogene、6 (9)、1677-1683、1991) に記載されているDNAフラグメントを、human placental cDNA library (クロンテック社より購入) から単離し、そしてバキュロウイルスストランスペアセクター (pBlueBacHis (GIBCO BRL社より購入)) にクローニングした。この組み換え構築物を昆虫細胞 (*Spondoptea frugiperda* 9 (Sf9)) にトランスフェクトし、組み換えバキュロウイルスを調製した (組み換えバキュロウイルスの調製および使用は、標準テキスト (Bac-To-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社)) に見出され得る)。他のチロシンキナーゼについてアッセイにおける使用のために、リジン398から開始する細胞質フラグメント (FGFR1、Genbank取得番号X52833)、リジン558から開始する細胞質フラグメント (PDGFR $\beta$ 、Genbank取得番号M21616) またはリジン974から開始する細胞質フラグメント (HGFR、Genbank取得番号J02958) は、同様の方法でクローニングおよび発現され得る。EGFRはシグマ社 (製品番号E-2645) より購入した。

VEGFR2のチロシンキナーゼ発現のために、Sf9細胞をVEGFR2組み換えウイルスによって感染させ、そして48時間後に収集した。収集した細胞



を、氷冷したリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) で洗浄し、次いで氷冷した L y s i s B u f f e r (50 mM T r i s - H C l (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM K C l、1 mM フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1% (v/v) NP-40) を  $1.5 \times 10^8$  個の細胞当たり  
に 20 ml 使用して再懸濁した。懸濁液を 4°C にて 12000 rpm で 30 分  
間遠心分離し、上清を得た。

この上清を B u f f e r A {20 mM T r i s - H C l (pH 8.5)、  
5 mM 2-メルカプトエタノール、500 mM K C l、20 mM イミダゾール、  
10% (v/v) グリセロール} で平衡化した N i - N T A アガロースカラ  
ム (3 ml、キアゲン社より購入) に添加した。このカラムを B u f f e r A で  
30 ml、次いで B u f f e r B {20 mM T r i s - H C l (pH 8.5)  
、5 mM 2-メルカプトエタノール、1 M K C l、10% (v/v) グリ  
セロール} で 6 ml、さらに B u f f e r A 6 ml で洗浄した。洗浄後、B  
u f f e r C {20 mM T r i s - H C l (pH 8.5)、5 mM 2-メ  
ルカプトエタノール、100 mM K C l、100 mM イミダゾール、10% (v/v)  
グリセロール} 6 ml で溶出させた。この溶出液を透析膜 (S p e c t  
r u m L a b o r a t o r i e s 社より購入) に入れ、透析バッファー {20  
mM T r i s - H C l (pH 7.5)、10% (v/v) グリセロール、1 m  
M ジチオスレイトール、0.1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、0.1 mM E G T A} で透  
析した。透析後、S D S 電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色にお  
いて分子量約 100 kDa に検出されるリコンビナント蛋白質 (H i s 6 - V E  
G F R 2、N 末にヒスチジン 6 個を融合させた V E G F R 2 の細胞質ドメイン)  
を、B S A (牛血清アルブミン、シグマ社より購入) を標準物質として蛋白定量  
を行った後、使用するまで -80°C に保存した。F G F R 1 の細胞質ドメイン、  
P D G F R  $\beta$  の細胞質ドメインまたは H G F R の細胞質ドメインについても同様  
の方法を用いて、それぞれの N 末にヒスチジン 6 個を融合させたりコンビナント  
蛋白質 (H i s 6 - F G F R 1、H i s 6 - P D G F R  $\beta$  または H i s 6 - H G  
F R) を得た。

チロシンキナーゼ反応は以下の通り行った。例えば V E G F R 2 の場合、96

ウェル丸底プレート（NUNC社、製品番号163320）の各ウェルに、キナーゼ反応液 {200mM Hepes (pH7.4)、80mM MgCl<sub>2</sub>、16mM MnCl<sub>2</sub>、2mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>} 10 $\mu$ l、ビオチン結合ポリ (Glu4:Tyr1) (biotin-poly (GT)、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250ng (蒸留水で15倍希釈したものを6 $\mu$ l)、His6-VEGFR2 15ng (0.4%BSA溶液で240倍希釈したものを10 $\mu$ l) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0.1%BSA溶液で100倍希釈したものを4 $\mu$ l) を添加して30 $\mu$ lにした。次いで、4 $\mu$ M ATP (蒸留水で希釈) を10 $\mu$ l添加して30℃で10分間インキュベーション後、500mM EDTA (pH8.0) を10 $\mu$ l添加した。

チロシンリン酸化biotin-poly (GT) は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence法 (HTRF法) を用いて測定した (Analytical Biochemistry、269、94-104、1999)。すなわち、上記キナーゼ反応溶液を96ウェル黒色ハーフプレート (コスター社、製品番号3694) に移し、ユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体 (Eu (K)-PY20、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 7.5ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSA溶液で250倍希釈したものを25 $\mu$ l) およびXL665をラベルしたストレプトアビジン (XL665-SA、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSA溶液で62.5倍希釈したものを25 $\mu$ l) を添加し、室温で30分間放置後、ディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー (パッカード社製) で、励起波長337nm照射時の665nmおよび620nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly (GT) のチロシンリン酸化率は、シーアイエスダイアグノスティック社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdelta F%値で表される。被験物質非存在下でのHis6-VEGFR2添加によるdelta F%値を100%、被験物質およびHis6-VEGFR2非存在下でのdelta F%値を0%として、被験物質存在下でのdelta F%値の比率 (%) を求めた。この比

率 (%) により VEGFR2 キナーゼ活性を 50 % 阻害するのに必要な被験物質の濃度 ( $IC_{50}$ ) を算出した。

FGFR1、EGFR または HGF R キナーゼ活性に対する阻害能の測定は、それぞれ His6-FGFR1 を 15 ng、EGFR を 23 ng または His6-HGF R を 30 ng 用いて、上述したチロシンキナーゼ反応および HTRF 法を用いた。PDGFR $\beta$  キナーゼ活性に対する阻害能の測定は、His6-PDGFR $\beta$  を 50 ng 用いて、上述したチロシンキナーゼ反応を行った後、以下の方法でチロシンリン酸化 biotin-poly (GT) を検出した。

すなわち、キナーゼ反応液を 96-well streptavidin-coated plate (PIERCE 社、製品番号 15129) に添加し、室温で 30 分間インキュベーションした。洗浄液 {20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05 % Tween-20、0.1 % BSA} 150  $\mu$ l で 3 回洗浄し、Anti-phosphotyrosine (PY20)-HRP conjugate (Transduction Laboratories 社、製造番号 P-11625) 70  $\mu$ l {20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05 % Tween-20、1 % BSA で 2000 倍に希釈} を添加して、室温で 1 時間インキュベーションした。インキュベーション後、洗浄液 150  $\mu$ l で 3 回洗浄して、TMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社、製造番号 50-5077-03) を 100  $\mu$ l 添加して反応を開始した。室温で 10 分放置後、1 M リン酸を 100  $\mu$ l 添加し反応を止めて、マイクロプレートリーダー (BIO KINETICS READER EL304、BIO-TEK INSTRUMENTS 社製) により 450 nm の吸光度を測定した。被験物質を添加せずに His6-PDGFR $\beta$  を添加した場合の吸光度を 100 %、被験物質および His6-PDGFR $\beta$  を添加していない場合の吸光度を 0 % として、被験物質存在下での吸光度率を求めた。この吸光度率により PDGFR $\beta$  キナーゼ活性を 50 % 阻害するのに必要な被験物質の濃度 ( $IC_{50}$ ) を算出した。

【表 3】 [薬理試験例 3 : V E G F R 2 キナーゼに対する阻害作用]

実施例番号	I C <sub>50</sub> (nM)	実施例番号	I C <sub>50</sub> (nM)
1	5 1	1 0	4 . 9
1 4	2 . 7	1 5	8 . 7
2 1	4 . 3	3 0	2 2
3 1	1 7	3 3	6 . 9
3 4	3 . 4	2 5	5 . 5
3 6	1 4	3 7	2 2
4 3	1 8	5 4	1 5
5 5	2 9	6 5	1 5
9 9	8 . 6	1 0 0	9 . 6
1 1 1	2 1	1 1 6	4 . 2
1 2 1	8 . 7	1 4 3	7 0
1 5 9	2 5	1 7 3	3 5 6
1 7 8	1 2	1 8 2	7 1
1 8 3	2 9	1 8 4	5 9
1 8 7	1 4	2 0 8	9 . 2
2 5 2	3 1	2 5 3	2 3
2 5 9	1 6	2 6 0	1 1
2 6 2	9 . 5	2 6 5	6 . 2
2 6 6	5 . 4	2 8 3	2 6
3 1 4	5 . 3	3 1 6	6 . 4
3 4 6	4 . 6	3 4 8	4 . 6
3 5 0	4 3	3 5 3	2 . 2
3 5 6	1 . 4	3 6 4	8 . 1
3 6 5	5 . 4	3 6 8	3 . 0
3 7 4	8 . 4	3 7 5	1 6
3 8 1	2 . 6	3 8 2	9 . 0
3 8 7	4 . 1	3 9 4	1 5
3 9 8	3 . 5	4 0 4	6 . 5
4 1 0	2 . 2	4 1 3	3 . 2
4 3 5	2 2	4 3 7	9 . 9
4 4 1	2 . 8	4 4 9	2 . 2
4 6 3	5 . 9	4 6 5	1 3
5 5 6	1 4		

薬理試験例 4 : 癌細胞及び正常細胞の細胞増殖に対する阻害作用

癌細胞（例えばヒト膀胱癌細胞 K P - 4）もしくは正常細胞（例えばラット小腸上皮細胞 I E C - 1 8）を 3 ~ 4 日毎に 1 0 % F B S を含む R P M I 1 6 4 0 培

地（日水製薬より購入）で継代培養し、増殖期の細胞を使用した。トリプシン－EDTAを用いて細胞を回収後、細胞数を計測し（KP-4の場合は $2 \times 10^3$ 個/well、IEC18の場合は $8 \times 10^2$ 個/wellになるように）10%FBSを含むRPMI 1640培地で希釈した0.1mlの細胞懸濁液を細胞培養用96ウェルプレートに撒いた。一晚5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で培養後、10%FBSを含むRPMI 1640培地で希釈した被検物質の溶液0.1mlを添加し更に5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後3日目にPBSに溶解した3.3mg/ml MTT（シグマ社より購入）溶液0.05mlを加え、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で約2時間培養した。培養上清を吸引除去し各ウェルに生成したホルマザンをDMSOで溶解後、測定波長を540nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-32（コロナ電気）を用いて測定した。被検物質を添加していないウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を%表示で求め、この比の値から細胞増殖を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度（IC<sub>50</sub>）を求めた。

薬理実験例5：L6（ラット筋芽細胞）のPDGF依存性の増殖に対する作用

L6（ラット筋芽細胞）を3～4日毎に10%FBSを含むD-MEM培地（日水製薬より購入）で継代培養し、増殖期の細胞を使用した。トリプシン－EDTAを用いて細胞を回収し、10%FBSを含まないD-MEM培地で1回洗浄後、細胞数を計測した。Type-Iコラーゲンをコートした組織培養用96ウェルプレートに、10%FBSを含まないD-MEM培地で希釈した0.1mlの細胞懸濁液を $5 \times 10^3$ 個/wellになるように撒き、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で一晩培養した。翌日10%FBSを含まないD-MEM培地で希釈した被検物質の溶液0.05mlを加え、ほぼ同時に40nMのPDGF溶液0.05mlを加えた（終濃度10nM）後、更に5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後3日目に各ウェルにWST-1溶液（和光純薬より購入）の0.01mlを加え5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中（37℃）で約3時間培養し発色させた。測定波長を415nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-32（コロナ電気）

を用いて測定した。被検物質を添加していないウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を％表示で求め、この比の値から細胞増殖を50％阻害するのに必要な被検物質の濃度（ $IC_{50}$ ）を求めた。

#### 薬理試験例6：DNAマイクロアレイ／定量的PCRによるmRNA発現解析

##### 1. サンプルから全RNAの抽出

細胞は5％ $CO_2$ 条件下もしくは低酸素下（1％）37℃にて培養した。例えばHUVECの場合、EGM-2培地（クロネティクス社より購入）を用いて5％ $CO_2$ 条件下37℃にて培養した。被検物質を作用させた後、一定時間後に添付の操作法に従ってTRIzol試薬（GIBCO BRL社より購入）を用いて細胞溶解を行った。具体的には以下のとおりである。培養面積10cm<sup>2</sup>に対して1mlのTRIzol試薬を加え、数回ピペティングを行い、回収する。そのsampleを遠心した後、得られた上清を室温で5分間放置後、使用したTRIzol試薬1mlに対して0.2mlの割合でクロロフォルム（純正化学社より購入）を添加する。この溶液を15秒間激しく振盪、攪拌し室温で2～3分間放置後遠心を行う（12,000×g、10分間、4℃）。遠心後水層を新しいチューブに移し、使用したTRIzol試薬1mlに対して0.5mlの割合でイソプロピルアルコール（和光純薬社より購入）を加え、室温で10分間放置後遠心を行う（12,000×g、10分間、4℃）。得られた沈殿を75％エタノール（和光純薬社より購入）にて洗浄した後風乾し、全RNAとして以降の操作に供する。

##### 2. RNAの定量

RNAはノーザンブロット解析・DNAマイクロアレイ・RT-PCR・定量的PCRなどの技術により定量できる。好ましくはDNAマイクロアレイ・定量的PCRであることが望ましい。以下にそれぞれについて説明するが、本発明はこれにより限定されない。

1) DNAマイクロアレイによる定量（Schena M. ら、Science, 270 (5235), 467-70、1995およびLockhart, D. J. ら、Nature Biotechnology, 14 (13), 1675-1680、1996）は次のように行う。

### ① cDNA合成とビオチン標識

最初に得られたRNAを鋳型としてSuperScript Choice System (GIBCO BRL社より購入) 及びT7-d(T)<sub>24</sub>プライマーを用いて2本鎖のcDNAを合成し、続いてそのcDNAを鋳型としてビオチン化したcRNAを合成する。

具体的には、まず10  $\mu$ gのRNAに5  $\mu$ gのT7-d(T)<sub>24</sub>プライマー、1×First strand buffer、10mM DTT、500  $\mu$ MのdNTP mix、20 unit/ $\mu$ lのSuperScript II Reverse Transcriptaseを加え、42℃にて1時間反応させ1本鎖cDNAを合成した。続いて1×Second strand buffer、200  $\mu$ MのdNTP mix、67 U/ml DNA ligase、270 U/ml DNA polymerase I、13 U/ml RNase Hを添加して16℃にて2時間反応させ2本鎖cDNAを合成した。さらに67 U/ml T4 DNA polymerase Iを添加して16℃にて5分間反応させたのち、10  $\mu$ lの0.5 M EDTA (シグマ社より購入) を加え反応を停止した。

得られたcDNAをフェノール/クロロホルム (Ambion社より購入) にて精製し、RNA Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics社より購入) を用い、添付の操作法に従って、ビオチン化UTPならびにCTPによるラベル化反応を行った。反応生成物をRneasyカラム (キアゲン社より購入) にて精製後、200 mM Tris acetate pH8.1、150 mM magnesium acetate、50 mM potassium acetate中で94℃にて35分間加熱してcRNAを断片化した。

### ② DNAマイクロアレイ (GeneChip) へのハイブリダイズと測定

断片化したcRNAを、例えば100 mM MES、1 M sodium salt、20 mM EDTA、0.01% Tween20中、45℃にて16時間、GeneChip (Affymetrix社より購入) Hu6800/Human Cancer G110 Arrayもしくは同等の製品にハイブリ

ダイズさせる。ハイブリダイズ後、GeneChipはAffymetrix fluidics stationに添付のプロトコールEukGE-WS2もしくは用いたArrayに最適のプロトコールに従い洗浄・染色する。染色にはstreptavidin-phycoerythrin (Molecular Probe社より購入) とビオチン化抗streptavidin山羊抗体 (Vector社より購入) を用いる。染色後のGeneChipをHP argon-ion laser confocal microscope (Hewlett Packard社より購入) を用いてscanし、蛍光強度を測定する。この蛍光の場合、測定は488nmのexcitationを用い570nmのemissionで行う。

定量的データ解析は全てGeneChip software (Affymetrix社より購入) もしくはGenespring (Silicon Genetics社より購入) を用いて行った。RNAの定量を行うために、それぞれのprobe family毎に「difference (perfect match hybridization signal-mismatch signal)」の平均 (average difference) を求め、この値が5以上であり、かつ2つの条件間でRNAの定量値が乖離している場合、好ましくは1.8倍以上乖離している場合につき、その遺伝子の発現が有意に「増加」あるいは「減少」したと判断する。

2) 定量的PCRによる定量は次のように行う。

定量的PCRはSYBR Green (アプライドバイオシステムズ社より購入) とABI Prism 7700 Sequence Detection System (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入) もしくはそれと同等の製品を用い、次のように行う。

操作は逆転写反応及びPCR反応の2段階で行う。最初の段階である逆転写反応は、得られたRNAにdNTP・oligo d(T)<sub>16</sub>プライマー・RNase Inhibitor・Multiscribe Reverse Transcriptase (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入) を加え、25℃にて10分間保温後、48℃にて30



分間加熱することにより行う。反応を95℃5分間加熱することにより停止させる。

得られたcDNAを第2段階のPCR反応に供する。PCR反応は、例えば4 ng cDNA、1×SYBR PCR buffer、3mM MgCl<sub>2</sub>、200 μM each dATP, dCTP, dGTP、400 μM dUTP、200 nM primer pair、0.01 U/μl AmpErase UNG、0.025 U/μl Ampli Taq Gold DNA Polymerase (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入)の反応系で行う。反応条件は50℃2分間、95℃10分間に次いで95℃20秒間・55℃20秒間・72℃30秒間を40サイクルで行った。プライマーとプローブはPrimer Expression (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入)もしくはそれと同等のソフトを用いて設計する。複数の被検物質の比較は、定量値を各検体の転写量に変動の少ないhouse keeping遺伝子、好ましくはGAPDHのmRNAレベルにより補正して行う。

薬理試験例7：マウス皮下空気嚢法を用いた in vivo 血管新生誘導活性の評価

①VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 発現ベクターの構築

ヒト placenta cDNA library (東洋紡より購入)をテンプレートとし、VEGFの配列番号5' CCGGATCCATGAACCTTCTGCTG3' 及び5' GTGAATTCTGTATCGATCGTT3' を primerとしてPCRを行った。PCR反応終了後に5'末端をリン酸化し1.2% アガロースゲル電気泳動にて約600 bp DNA bandを分離した。Self ligationによってpolymerizeした後、cDNAをEcoRI、BamHIで切断し、pUC19ベクターのEcoRI、BamHI部位へ挿入した。その後、大腸菌JM83へtransformし、形質転換したcloneよりplasmidを回収した。PlasmidよりVEGF cDNA fragmentをHindIII、EcoRIで切り出した後、neo耐性遺伝子を含む発現ベクターに挿入した。

## ② VEGF 高発現株の作製

ヒト膀胱癌細胞株 KP-1 ( $3 \times 10^6$  細胞) を 10% FCS 含有 RPMI 1640 培地で一晚培養した後、VEGF 発現ベクターの  $3 \mu\text{g}$  を Effectene Transfection Reagent Kit (QIAGEN より購入) を用いて KP-1 細胞へ導入した。Geneticin  $600 \mu\text{g}/\text{ml}$  を含む 10% FCS 含有 RPMI 1640 培地で培養し、高発現薬剤耐性細胞を選択し、VEGF 高発現 KP-1 細胞 (KP-1/VEGF) とした。

## ③ 培養液上清中の VEGF 量の測定

KP-1/VEGF を  $5 \times 10^5$  細胞 /  $\text{ml}$  に調整し、各 0.5 ml を 24 穴 plate のウェル内に注入して  $37^\circ\text{C}$  下、24 時間培養した。培養上清を回収し VEGF 測定キット (株・免疫生物研究所より購入) を用いて VEGF を定量し、高発現を確認した。

## ④ マウス皮下空気嚢法を用いた in vivo 血管新生誘導活性の評価

ミリポアリング (日本ミリポア社より購入) を  $0.45 \mu\text{m}$  のデュラポアフィルターメンブラン (日本ミリポア社より購入) でシールしてチャンバーを作製する。このチャンバー内へ 0.17 ml のコラーゲンゲルに懸濁した  $3 \times 10^6$  個のヒト膀胱癌 KP-1/VEGF 細胞を注入口から注入し、封入した。次に、麻酔下に 6 週齢の C57BL/6N 雌マウスの背部皮下に約 10 ml の空気を注入して空気嚢を作製し、そこに先のチャンバーを移植した。移植が終了してから約 6 時間後に 0.5% methyl cellulose に懸濁した被験物質を経口投与 ( $0.1 \text{ ml}/10 \text{ g}$  体重) し、以後 1 日 1 回 4 日間連続投与した。

チャンバー移植後 4 日後に、 $^{51}\text{Cr}$  (Amersham Pharmacia) ラベルしたマウス赤血球 ( $2.5 \times 10^6 \text{ cpm}/\text{ml}$ ) をチャンバーを移植したマウス尾静脈から 0.2 ml 注射した。一定時間後チャンバーに接した部分の皮膚を切除、凍結した後に、チャンバーに接した部分のみを正確に切り離し、γ-カウンターにて放射活性を測定した。放射活性から血液量を計算し、in vivo 血管新生誘導活性の指標とした。コラーゲンゲルのみを封入したチャンバーを移植した場合の血液量を前記の血液量より差し引いた値を血管新生量とした。尚、実験はコントロール (溶媒投与群) は 1 群 10 匹、化合物投与群は 1 群 5

匹で行った。

薬理試験例8：皮下移植モデルを用いたKP-1/VEGF細胞に対する抗腫瘍活性の評価

$1 \times 10^7 / \text{ml}$ の濃度でPBSに懸濁したVEGF高発現膵臓癌細胞(KP-1/VEGF)を6週齢の雌Balb/c(nu/nu)マウスの右脇腹皮下部に0.1mlの容量で移植した。腫瘍体積が約 $100 \text{ mm}^3$ になった時点から、被験物質は週5日のスケジュールで2週間にわたり経口投与とした。被験物質は0.1ml/10g体重の投与容量になるように、0.5% methyl celluloseに懸濁した。腫瘍サイズは、1週間に2回、ノギスを用いて測定した。なお、腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を測定し、 $1/2 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径})$ で計算した。尚、実験はコントロール(溶媒投与群)は1群10匹、被験物質投与群は1群5匹で行った。

薬理試験例9：膵臓同所移植モデルを用いた腫瘍増殖、癌性腹水貯留、生存期間の評価

6ないし7週齢の雌Balb/c(nu/nu)マウスを麻酔下に開腹し膵臓を露出し、膵頭部に $7 \times 10^7 / \text{ml}$ の濃度でPBSに懸濁したVEGF高発現膵臓癌細胞(KP-1/VEGF)を0.1mlの容量で直接移植した。移植後4週間後から、被験物質を週5日のスケジュールで10週間にわたり経口投与した。被験物質は0.1ml/10g体重の投与容量になるように、0.5% methyl celluloseに懸濁した。この間、経時的に1週間に2回体重を測定し、腹水貯留の有無を外見から記録した。生存期間については死亡したマウス数を実験終了時まで累計した。又、死後剖検が可能であった個体については腫瘍重量を測定した。尚、実験は1群8から10匹の範囲で行った。

### 産業上の利用可能性

本発明により、(1)上皮細胞増殖因子(Epidermal Growth Factor, EGFと略す)/VEGF/繊維芽細胞増殖因子(Fibroblast Growth Factor 2, FGF2と略す)/肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factor, HGFと略す)/腫瘍壊死因子アルファ(Tumor Necrosis Factor alpha, TN

F- $\alpha$ と略す)から構成される血管新生因子混合液によって誘導される血管内皮細胞の浸潤的管腔形成の強力な抑制作用、(2)単独の血管新生因子、(例えばVEGF、FGF、HGFなどの種々の因子)によって特異的に誘導される血管内皮細胞の管腔形成に対する強い抑制作用、(3)種々の血管新生因子の受容体キナーゼに対する強い抑制作用などの作用を有し、かつ、医薬としても有用性の高い新規な化合物を提供することが可能となる。

さらに、上記(1)から(3)の作用を有する化合物群の中から、腫瘍細胞の増殖抑制作用を有する化合物群を提供することも可能となる。

なお、生体における血管新生は単独の血管新生因子ではなく複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている((1)Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaier R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF- $\alpha$ , bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.;(2)Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer RA. Growth factor signaling pathways in vascular development. Oncogene 1999, 18, P7917 -7932.)。

したがって、癌細胞などにより産生される複数の血管新生因子により誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は、生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。また、本発明化合物は、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としても有用である。

#### (実施例)

以下の実施例により本発明を詳細に且つ具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### [製造例]

##### 製造例 1

2-(3-クロロプロピル)-1,2,3-トリアゾール (製造例 1-A)1-(3-クロロプロピル)-1,2,3-トリアゾール (製造例 1-B)

水素化ナトリウム(1.55 g, 30.8301 mmol, 60 % in oil) をヘキサンに懸濁させたのち放置し、上澄みを除去したものに、ジメチルホルムアミド (25 ml) を加えて懸濁させ、これに氷冷下、1H-1,2,3-トリアゾール(1.5 ml, 25.8867 mmol) を滴下した。室温で5分間攪拌し、完全に溶解させたのち、1-ブロモ-3-クロロプロパン (2.82 ml, 28.4754 mmol) を加えて室温で8時間攪拌した。氷冷下水を加え、ジエチルエーテル、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて異性体分離、精製し、それぞれ無色油状物として、低極性 2-(3-クロロプロピル)-1,2,3-トリアゾール (0.429 g, 2.9466 mmol, 11.38 %), 高極性 1-(3-クロロプロピル)-1,2,3-トリアゾール (0.910 g, 6.2504 mmol, 24.15 %) を得た。

2-(3-クロロプロピル)-1,2,3-トリアゾール (製造例 1-A)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.42 (2H, tt, J = 6.4 Hz, 6.4 Hz), 3.54 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.61 (2H, s).

1-(3-クロロプロピル)-1,2,3-トリアゾール (製造例 1-B)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.41 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 0.8 Hz).

製造例 21-クロロ-3-(4-ピリジル) プロパン

3-(4-ピリジル)-1-プロパノール(2.68 g, 19.3724 mmol) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5.6 g, 21.3096 mmol) を加え、次いで氷冷下、N-クロロスクシンイミド (2.6 g, 19.3724 mmol) を少しずつ加え、そのまま終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後残さを酢酸エチルに溶解し、1N塩酸で抽出した。これを飽和重曹水で中和した後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、黄褐色油状物として表記化合物 (2.375 g, 15.2605 mmol, 78.77 %) を得た。これ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.11 (2H, m), 2.80 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.54 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 7.14 (2H, dd,  $J = 1.6$  Hz, 4.4 Hz), 8.52 (2H, dd,  $J = 1.6$  Hz, 4.4 Hz).

### 製造例 3

#### 4-アミノ-3-フルオロフェノール

3-フルオロ-4-ニトロフェノール(5.0 g, 31.83 mmol) を酢酸エチル (50 ml), テトラヒドロフラン (75 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (2.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 8.5 時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン : エタノール = 1 : 1 を加えて洗浄した。結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物 (1.62 g, 12.74 mmol, 40.61 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.35 (1H, brs), 6.32 (1H, dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz), 6.39-6.45 (1H, m), 6.57 (1H, dd,  $J = 8.4$  Hz, 10.4 Hz).

### 製造例 4

#### N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ウレア

4-アミノ-3-フルオロニトロフェノール(500 mg, 3.9333 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、2,4-ジフルオロイソシアネート (0.56 ml, 4.7199 mmol) を滴下し、窒素雰囲気下 1 時間加熱還流した。放冷後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン : エタノール = 1 : 1 を加えて洗浄した。結晶を濾取、ヘキサン : エタノール = 1 : 1 で洗浄、吸引乾燥し、薄紫色結晶として表記化合物 (960 mg, 3.4016 mmol, 86.48 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.54 (1H, m), 6.60 (1H, ddd,  $J = 2.4$  Hz, 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.00 (1H, m), 7.27 (1H, ddd,  $J = 2.8$  Hz, 9.0 Hz, 11.6 Hz), 7.69 (1H, m), 8.07 (1H, ddd,  $J = 6.0$  Hz, 9.0 Hz, 9.0 Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.56 (1H, s).

### 製造例 5

#### 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

W098/13350 に記載の 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン

(2.60g, 8.83mmol) に、4-ニトロフェノール(2.46g, 17.7mmol), ルチジン(2.06ml, 17.7mmol) を加え 155-158°C で 2 時間加熱攪拌した。反応系を室温に戻した後にテトラヒドロフランに溶解し、飽和重曹水を加え 10 分間攪拌し減圧濃縮して析出する固体を濾取して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH タイプ、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル 50:50 → 酢酸エチルのみ) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄した。減圧乾燥して表記化合物(1.84g, 4.63mmol, 52.6%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.48 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=6.1Hz), 7.30-7.60 (8H, m), 7.78 (1H, s), 8.36-8.41 (2H, m), 8.80 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=6.1Hz).

#### 製造例 6

##### 4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン

製造例 5 で得られる 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリンに鉄粉(0.6g)、塩化アンモニウム(1.4g)、エタノール(100ml)、水(30ml)を加え 90°C にて 2.5 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後セライト濾過し、濾液を分液して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、目的物を含むクルード 1.31g を得た。このクルードは次反応 (製造例 7) にそのまま用いた。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.75 (2H, br), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=7.6Hz), 7.42 (2H, t, J=6.8Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

#### 製造例 7

##### 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン

W098/13350 に記載の 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン (8.82 g, 30.0 mmol) を 1-メチルピロリドン(30 ml)に懸濁させ、3-フルオロ-4-ニトロフェノール(5.18 g, 33.0 mmol), N、N-ジイソプロピルエチルアミン(3.88 g, 30.0 mmol) を加え 110 °C で 4 時間加熱攪拌した。反応系を室温に戻した後に水を加え固体を析出させた。得られた固体を濾取し、水、メタノール、

酢酸エチルで洗浄後、60℃にて乾燥し無色結晶として表記化合物 (4.98 g, 12.0 mmol, 40 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.37 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.33-7.45 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 製造例 8

##### 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン

製造例 7 で得た 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン(5.30 g, 12.8 mmol)と鉄 (3.57 g, 64.0 mmol)、塩化アンモニウム(6.85 g, 128 mmol)をエタノール(120 ml)-水(30 ml)の混合溶媒に懸濁させ 100℃で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル(500 ml)-N、N-ジメチルホルムアミド DMF(50 ml)の混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒より再結晶後、乾燥し淡褐色結晶として表記化合物 (2.53 g, 6.56 mmol, 51 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.80 (2H, brs), 5.35 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.78-6.90 (3H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m), 8.66 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.69 (1H, s).

#### 製造例 9

##### 6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

4-クロロ-6-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(3 g)と 4-ニトロフェノール(3.17 g)、2, 6-ルチジン(2.7 ml)の混合物を 1.5 時間オイルバスで 155℃加熱攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え固体を析出させ濾取した。固体を 1N 水酸化ナトリウム水で洗い、水洗したのち乾燥し表記化合物を 1.8 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.41-4.44 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.54 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.68 (1H, s), 8.37 (2H,



d, J= 9.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.83(1H, d, J= 5.2 Hz).

#### 製造例 1 0

##### 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン

6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) キノリン(1.8 g)と鉄 (1.8 g)、塩化アンモニウム(3.6 g)をエタノール(30 ml) - 水(7 ml)の混合溶媒に懸濁させ 80 °Cで 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込む。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮。得られた固体をエーテルで洗い、乾燥して表記化合物を 1.2 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.38 -4.41 (2H, m), 5.19 (2H, brd), 6.45 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.65 (2H, d, J= 8.8 Hz), 6.93 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.59 (1H, s), 8.68 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.71 (1H, s).

#### 製造例 1 1

##### 6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン

4 - クロロ - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン(1.7 g)と 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール(2.0 g)をクロルベンゼン(20 ml)に懸濁させ、6 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去して酢酸エチルを加え、固体を析出させた。得られた固体を濾取し、エーテルで洗った後 1N 水酸化ナトリウム水で洗い、さらに水洗して乾燥し、表記化合物を 1.55 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78 -3.81 (2H, m), 4.44 -4.47 (2H, m), 7.02 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.33 -7.37 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.72 (1H, s), 8.33 (1H, t, J= 8.8 Hz), 8.75 (1H, s), 8.88 (1H, d, J= 5.2 Hz).

#### 製造例 1 2

##### 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン

製造例 1 0 と同様にして、製造例 1 1 で得たニトロ体 (1.55 g) から、表記化合物を 1.23 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 5.25-5.27 (2H, brd), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.74 (1H, s).

### 製造例 13

#### 6-シアノー-7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

製造例 7 と同様にして得た 4-クロロ-6-シアノー-7-メトキシキノリン (0.35 g) と 4-ニトロフェノール (0.36 g)、2,6-ルチジン (0.25 ml) の混合物をオイルバスを用いて 170°C で加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残さを NH シリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン = 1-2) で溶出して濃縮し、表記化合物を 0.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (3H, s), 6.87 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.65 (1H, s), 8.36 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

### 製造例 14

#### 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノー-7-メトキシキノリン

製造例 10 と同様にして 6-シアノー-7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (0.2 g) から表記化合物を 0.17 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (3H, s), 5.15-5.20 (2H, m), 6.46 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.66 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.71 (1H, s).

### 製造例 15

#### 6-シアノー-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして得た 4-クロロ-6-シアノー-7-メトキシキノリン (0.5 g) から製造例 13 と同様にして表記化合物を 0.33 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.07 (3H, s), 7.00 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz,  $J=12$  Hz), 7.66 (1H, s), 8.30 (1H, t,  $J=$

8.8 Hz), 8.72(1H, s), 8.87 (1H, d, J= 5.2Hz).

#### 製造例 1 6

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン

製造例 1 0 と同様にして 6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン (0.32 g) から表記化合物を 0.24 g 得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 4.06 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.54 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 11.2 Hz), 7.59 (1H, s), 8.72 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.73 (1H, s).

#### 製造例 1 7

フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート

製造例 1 0 により得られた 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (3.354g, 10.0mmol) を窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド (35ml) に溶解後、氷水浴冷却し、ピリジン (2.43ml, 30.0mmol)、フェニル クロロホルメート (1.38ml, 11.0mmol) を順次加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 (40ml) を加えて析出した結晶をろ取した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、減圧濃縮して得られた結晶と先の結晶をあわせてヘキサン-酢酸エチル (5:1) に懸濁させ一晩攪拌した後、結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶として表記化合物 (4.334g, 9.52mmol, 95.2%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 3.53 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=4.4Hz), 4.38 (2H, t, J=4.4Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.07 (1H, br), 7.17 -7.32 (5H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s).

#### 製造例 1 8

フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート

製造例 1 2 で得られた 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シ

アノー 7- (2-メトキシエトキシ) キノリン(2500mg) をジメチルホルムアミド 20ml とピリジン 1.7ml に溶解し窒素気流下で 0℃に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル 0.97ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル、水を加えて分配し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、3.7g の残渣を得た。これをテトラヒドロフランに溶解した後、n-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取して 2.2g(収率 67%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.89-3.94 (2H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.26 (1H, brs), 8.66 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.6Hz).

#### 製造例 19

フェニル N- (4- (6-シアノー 7-メトキシ-4-キノリル) オキシフェニル) カバメート

製造例 14 で得た 4- (4-アミノフェノキシ) -6-シアノー 7-メトキシキノリン(747mg) をジメチルホルムアミド 7ml とピリジン 0.34ml に溶解し窒素気流下で 0℃に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル 0.34ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル、水を加えて、析出した固体を濾取して 590mg(収率 56%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.04 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.62-7.68 (2H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 10.4 (1H, brs).

#### 製造例 20

6-クロロ-4- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

4, 6-ジクロロピリミジン (750mg) を 4-ニトロフェノール (700mg) および水素化ナトリウム(60%) (200mg) のジメチルホルムアミド (13ml) 懸濁液に 0℃で加え、80℃で 1.5 時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮。残さを NH シリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン

= 1 - 4) で溶出して濃縮し、表記化合物を 700 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.08 (1H, d, J= 0.8 Hz), 7.30 -7.37 (2H, m), 8.32 -8.36 (2H, m), 8.60 (1H, d, J= 0.8 Hz).

### 製造例 2 1

#### 4 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - ヒドロキシキノリン - 6 - カルボニトリル

7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ ) キノリン 2.6 g にトリフルオロ酢酸 26 ml、チオアニソール 2.6 ml を加え、70℃ - 72℃で15時間攪拌して室温に戻した後、反応系を濃縮し残査に飽和重曹水、メタノールを加えて析出した黄色の結晶を濾取した。乾燥後 2.61 g の結晶を得た。この結晶の一部 640 mg に鉄 950 mg、塩化アンモニウム 1.8 g、エタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、水 10 ml を加え1時間リフラックスして、反応系をセライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加え分液抽出し、有機層を濃縮乾固して表記化合物 355 mg を得る。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.22(2H, s), 6.42 (1H, d, J=5.8Hz), 6.80 -6.90 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=12.0Hz), 8.60 -8.65 (2H, m), 11.60(1H, brs)

### 製造例 2 2

#### フェニル 3 - メチルスルフォニルフェニルカルバメート

1 - アミノ - 3 - メチルチオベンゼン (1.27ml, 10mmol) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (1.46ml, 10.5mmol)、フェニル クロロフォルメート (1.32ml, 10.5mmol) を順次滴下し、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去、減圧乾燥後、残査をジクロロメタン (50ml) に溶解させ、氷水浴冷却下に 3 - クロロ過安息香酸 (4.93g, 20mmol) を徐々に加えた。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1 : 1) で精製し、表記化合物 (2.545g, 8.74mmol, 87.4%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.07 (3H, s), 7.18 -7.29 (4H, m), 7.40 -7.44 (2H, m), 7.55 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, s).

### 製造例 2 3

#### 4 - [(2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - [1, 3] ジオキサ - 5 - イリデンメチル) - アミノ] - 2 - メトキシ - ベンゾニトリル

4 - アミノ - 2 - クロロベンゾニトリル (3 g) を 1 - メチル - 2 - ピロリドン (10 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.12 g) を加えて 7 時間 100 °C で加熱攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエチルアセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (エチルアセテイト - n - ヘキサン = 1 - 2) で溶出し、アニリン体 (1.26 g) を得た。このアニリン体 (1.26 g) をエトキシメチレンメルドラム酸 (1.7 g) と伴にエタノール中加熱還流した。2 時間後析出した固体を濾取し、エタノールで洗った後乾燥して表記化合物 (1.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.66 (6H, s), 3.94 (3H, s), 7.21 -7.26 (1H, m), 7.46 -7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s).

### 製造例 2 4

#### 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - カルボニトリル

製造例 4 5 7 - 3 と同様にして 4 - [(2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - [1, 3] ジオキサ - 5 - イリデンメチル) - アミノ] - 2 - メトキシ - ベンゾニトリル (1.9 g) を加熱閉環し、表記化合物 (1.08 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96 (3H, s), 6.02 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, s).

### 製造例 2 5

#### 6 - メトキシカルボニル - 7 - メトキシ - 4 - (5 - インドリルオキシ) キノリン

メチル 4 - クロロ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシレート (W O O

050405に記載, P. 34, 8.5 g, 33.77 mmol), 5-ヒドロキシインドール (7 g)、ジイソプロピルエチルアミン (8.9 ml、N-メチルピロリドン (8.9 ml) を混合し、130°Cで5時間、ついで150°Cで8時間加熱攪拌した。放冷後の溶液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) で生成した。得られた黄色油状物にエタノール、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、放置すると結晶析出した。これを濾取、ジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶 (3.506 g, 10.06 mmol, 29.80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.86 (3 H, s), 3.97 (3 H, s), 6.38 (1 H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.46 (1 H, s), 6.98 (1 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44-7.52 (4 H, m), 8.60-8.65 (2 H, m), 11.29 (1 H, s).

#### 製造例 26

##### 7-(2-メトキシエトキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシリックアシッド

WO 98 13350に記載の7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル (8.0 g) を用い、製造例 152-1と同様の操作を行い表記化合物 (6.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.33(3H, s), 3.71-3.73(2H, m), 4.21-4.22(2H, m), 6.28(1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.15(1H, s), 8.59(1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.40(1H, s)

#### [実施例]

##### 実施例 1

##### N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 87で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (200 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、炭酸カリウム (130 mg, 0.9400 mmol), ヨウ化カリウム (3 mg), 1-クロロ-3-(4-ピリジル)プロパン (80 mg, 0.5159

mmol) を加え、80℃で5時間30分加熱攪拌した。放冷後飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物(60 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.17 (2H, d), 2.84 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.76 (1H, s).

## 実施例 2

N-(4-(6-シアノ-7-(4-ピコリルオキシ)-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 87で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート(100 mg)をジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解し、炭酸カリウム(97 mg, 0.7018 mmol), ヨウ化カリウム(3 mg), 4-ピコリルクロリド(40 mg, 0.2462 mmol)を加え、80℃で3時間加熱攪拌した。放冷後水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製した。得られた結晶をアセトンに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物(30 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 3.70 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 8.63 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.81 (1H, brs), 8.82 (1H, s).



実施例 3

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ピコリルオキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア

実施例 87 で合成したソジウム 6 - シアノ - 4 - ( 4 - ( ( 4 - メトキシアニリノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - キノリノレート (200 mg) を用いて実施例 2 と同様の反応を行い、表記化合物 (68 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO - d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.70 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 4.8 Hz, 7.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.49 (1H, s), 8.59 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 7.83-8.80 (3H, m).

実施例 4

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - ( 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル ) エトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア (実施例 4 - A)

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - ( 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル ) エトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア (実施例 4 - B)

実施例 90 で合成した N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - クロロエトキシ ) - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア (210 mg, 0.4403 mmol), を N、N - ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (180 mg, 1.3209 mmol), ヨウ化カリウム (15 mg), 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (0.078 ml, 1.3209 mmol) を加え、60°C で 20 分間、次いで 65°C で 3 時間加熱攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・メタノール系) に付し、異性体分離を行った。低極性のものは得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、濾取、その後ジメチルスルホキシドに溶解、これをエタノールで希釈し結晶を析出させ、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、高極性のもの

のは、得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、それぞれ無色結晶として、低極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(37 mg, 0.0703 mmol, 16.02 %), 高極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(62 mg, 0.1182 mmol, 26.85 %)を得た。

#### 低極性(実施例4-A)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 4.81 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.71 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 8.86 (1H, s).

#### 高極性(実施例4-B)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 4.72 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.93 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.23 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 4.4 Hz, 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, s).

#### 実施例5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(実施例5-A)

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(実施例5-B)

実施例91で合成したN-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(300

mg, 0.6136 mmol), を用いて実施例 4 と同様の反応を行い、それぞれ無色結晶として、低極性 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(87 mg, 0.1652 mmol, 26.93 %), 高極性 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(83 mg, 0.1576 mmol, 25.69 %) を得た。

低極性 (実施例 5-A)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 4.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.92 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.73 (1H, s).

高極性 (実施例 5-B)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 4.72 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.93 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.75 (1H, s).

#### 実施例 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア (実施例 6-A)

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア (実施例 6-B)

水素化ナトリウム (35 mg, 0.8774 mmol, 60 % in oil) を N、N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に懸濁させ、氷冷下 1H-1,2,3-triazole 1H-1, 2, 3-トリアゾール(0.051 ml, 0.8774 mmol) 室温で完全に溶解するまで 15 分間攪拌

した。これにN-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(225 mg, 0.4386 mmol), ヨウ化カリウム (10 mg)を加え、50℃で10時間加熱攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル・メタノール系)に付し、異性体分離を行った。低極性のものは得られた結晶をジメチルスルホキシドに溶解、これをエタノールで希釈し結晶を析出させ、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、高極性のものはさらに NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、これをヘキサンで希釈後濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、ピンク色結晶として低極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(15 mg, 0.0275 mmol, 6.27%)を、また、無色結晶として高極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(30 mg, 0.0550 mmol, 12.54%)を得た。

#### 低極性(実施例6-A)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 4.82 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.92 (2H, t, J = 4.82 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.32 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.11 (1H, m), 8.26 (1H, t, J = 9.6 Hz), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, s).

#### 高極性(実施例6-B)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 4.73 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.93 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.05 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.26 (1H, t, J = 8.8

Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.2 Hz).

#### 実施例 7

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (モルホリン - 4 - イル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

実施例 87 で合成したソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (100 mg) をジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (65 mg, 0.4690 mmol), 1 - クロロ - 3 - (モルフォリン - 4 - イル) プロパン (38 mg, 0.2345 mmol, J. Am. Chem. Soc. 67, 736 (1945) に記載の方法で合成) を加え、80°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物 (120 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.99 (2H, m), 2.38 (4H, brs), 2.49 (2H, m), 3.57 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.70 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s).

#### 実施例 8

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

実施例 7 と同様の操作により実施例 87 で合成したソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレートと 2 - (3 - クロロプロピル) 1, 2, 3 - トリアゾールから表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.41 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.29 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, s).

#### 実施例 9

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア

実施例 7 と同様の操作により実施例 8 7 で合成したソジウム 6 - シアノ - 4 - ( 4 - ( ( 4 - メトキシアニリノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - キノリノレートと 1 - ( 3 - クロロプロピル ) - 1, 2, 3 - トリアゾールから表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.41 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, s).

#### 実施例 10

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - シアノキノリン(109mg, 0.325mmol) をトルエン (5ml) に加熱下に溶解後、4 - フルオロフェニル イソシアネート(0.057ml, 0.488mmol) を加えて 1 時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し、白色結晶として表記化合物 (148mg, 0.311mmol, 96.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.41 - 4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=9.0Hz), 7.23 (2H, d, J=9.0Hz), 7.46 (2H, q, J=4.8Hz), 7.57 - 7.62 (3H, m), 8.71 - 8.76 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 1 1

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 2 - ピリジル ) ウレア

フェニル N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) カーバメート (104mg, 0.228mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) に溶解後、2 - アミノピリジン (43mg, 0.457mmol) を加え、85℃にて3時間攪拌下に加熱した。放冷後、酢酸エチル、水を加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別、減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した結晶をろ取、減圧乾燥して、白色結晶として表記化合物 (86mg, 0.189mmol, 82.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.78 (2H, m), 4.39 -4.42 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz), 7.26 (2H, d, J=9.2Hz), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 -7.77 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1 H, s), 9.89 (1H, brs).

実施例 1 2

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) カーバメート (106mg, 0.233mmol) から表記化合物 (37mg, 0.08mmol, 34.4%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6Hz), 7.10 (1H, d, J=3.2Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, m), 7.57 -7.67 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 9.53 (1H, brs).

実施例 1 3

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) カーバメート (117mg,

0.257mmol) から表記化合物 (52mg, 0.110mmol, 43.0%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.77-3.79 (2H, m), 4.41-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.67 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.25 (3H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.70-8.76 (3H, m), 9.05 (1H, s).

#### 実施例 1 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (120mg, 0.263mmol) から表記化合物 (50mg, 0.103mmol, 39.2%) を白色結晶として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.50-6.57 (2H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.14-7.19 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 8.69-8.73 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, s).

#### 実施例 1 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-ヒドロキシフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (102mg, 0.234mmol) から表記化合物 (25mg, 0.053mmol, 23.7%) を淡褐色結晶として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.36 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.06 (2H, m), 7.23 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.76 (1H, s), 9.31 (1H, brs).

#### 実施例 1 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ヒドロキシフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2



ーメトキシエトキシ)ー4ーキノリル)オキシフェニル)カーバメート (108mg, 0.237mmol) から表記化合物 (78mg, 0.166mmol, 69.9%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.69-6.85 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57-7.62 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=8.0Hz), 8.34 (1H, br), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.62 (1H, brs).

#### 実施例 17

Nー(4ー(6ーシアノー7ー(2ーメトキシエトキシ)ー4ーキノリル)オキシフェニル)ーN'ー(1Hー2ーイミダゾリル)ウレア

2ーアミノイミダゾール (132mg, 1.0mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) と水 (1ml) の混合溶媒に溶解後、トリエチルアミン (0.42ml, 3.0mmol)、フェニルクロロホルメート (0.14ml, 1.1mmol) を室温にて加え、10 分間攪拌した。これに 4ー(4ーアミノフェノキシ)ー7ー(2ーメトキシエトキシ)ー6ーシアノキノリン (168mg, 0.5mmol) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) で希釈後、水 (10mlx2)、飽和食塩水 (10ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: エタノール 95:5) により精製し、白色結晶として表記化合物 (20mg, 0.045mmol, 8.98%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s).

#### 実施例 18

Nー(4ー(6ーシアノー7ー(2ーメトキシエトキシ)ー4ーキノリル)オキシフェニル)ーN'ー(2, 4ージフルオロフェニル)ウレア

4ー(4ーアミノフェノキシ)ー7ー(2ーメトキシエトキシ)ー6ーシアノキノリン (106mg, 0.316mmol) から実施例 10 と同様の手法により、表記化合物 (136mg, 0.277mmol, 87.7%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.04 (1H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.57-7.62

(3H, m), 8.06 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s), 9.16 (1H, s).

#### 実施例 1 9

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 3 - シアノフェニル ) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) カーバメート (109mg, 0.239mmol) から表記化合物 (38mg, 0.079mmol, 33.1%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=6.4Hz), 7.49 (1H, t, J=8.0Hz), 7.55 -7.62 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=6.4Hz), 8.76 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.05 (1H, s).

#### 実施例 2 0

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 2 - フルオロフェニル ) ウレア

4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - シアノキノリン (109mg, 0.325mmol) から実施例 1 0 と同様の手法により、表記化合物 (75mg, 0.159mmol, 48.8%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.01 (1H, m), 7.13 (1H, t, J=8.0Hz), 7.20 -7.27 (3H, m), 7.55 -7.63 (3H, m), 8.14 (1H, t, J=8.0Hz), 8.56 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J=6.4Hz), 8.76 (1H, s), 9.22 (1H, s).

#### 実施例 2 1

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) ウレア

4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - シアノキノリン (100mg, 0.298mmol) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (0.057ml, 0.328mmol)、フェニル N - [ 3 - ( メチルスルフォニル ) フェニル ] カーバメート (96mg, 0.328mmol) を反応させ、実施例 3 4 と同様の手法により、表記化合

物 (120mg, 0.225mmol, 75.6%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.19 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 -7.69 (6H, m), 8.16 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.15 (1H, s).

## 実施例 2 2

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 3 - ( メチルスルファニル ) フェニル ) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) カーバメート (193mg, 0.424mmol) から表記化合物 (210mg, 0.420mmol, 98.9%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, d, J=7.2Hz), 7.14-7.24 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.58 -7.61 (3H, m), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.62 (1H, s), 9.76 (1H, s).

## 実施例 2 3

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - シクロプロピルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) カーバメート (195mg, 0.428mmol) から表記化合物 (145mg, 0.347mmol, 80.9%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.4 (2H, brs), 0.63 (2H, d, J=6.8Hz), 2.53 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (2H, d, J=9.2Hz), 7.53 (2H, d, J=9.2Hz), 7.60 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.74 (1H, s).

## 実施例 2 4

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 ( 6 - シアノ - 7 - ( 2

ーメトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (156mg, 0.343mmol) から表記化合物 (132mg, 0.270mmol, 78.9%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, m), 6.62 (1H, m), 7.23' (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz), 9.40 (1H, s), 10.47 (1H, s).

#### 実施例 2 5

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア  
フェニル N - ( 4 ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) カーバメート (200mg) と 2 - アミノチアゾール (85mg) とをジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、ここにトリエチルアミン 0.12ml を加えて、90℃で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に、水を加えて析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 110mg(収率 57%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.75 - 3.80 (2H, m), 4.40 - 4.45 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=5.6Hz), 7.14 (1H, d, J=3.2Hz), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=3.2Hz), 7.42 - 7.47 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.21 - 8.27 (1H, m), 8.74 - 8.76 (2H, m)

#### 実施例 2 6

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - シクロプロピルウレア

実施例 2 5 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) カーバメート (147mg, 0.310mmol) から表記化合物 (83mg, 0.190mmol, 61.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40 (2H, br), 0.61 - 0.66 (2H, m), 2.53 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d,

J=5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=2.0Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.0, 10.4Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.62 (1H, s), 8.18 -8.22 (2H, m), 8.71 -8.74 (2H, m).

#### 実施例 2 7

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - シクロプロピルメチルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) カーバメート (157mg, 0.345mmol) から表記化合物 (144mg, 0.333mmol, 96.6%) を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.16-0.18 (2H, m), 0.39-0.43 (2H, m), 0.94 (1H, m), 2.97 (2H, t, J=6.4Hz), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.22 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=5.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

#### 実施例 2 8

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - シクロプロピルメチルウレア

実施例 2 5 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) カーバメート (147mg, 0.310mmol) から表記化合物 (83mg, 0.190mmol, 61.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.16-0.18 (2H, m), 0.41-0.46 (2H, m), 0.94 (1H, m), 2.99 (2H, t, J=6.0Hz), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=5.6Hz), 6.71 (1H, t, J=5.6Hz), 7.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.63 (1H, s), 8.24 (1H, t, J=9.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.55 -8.59 (2H, m).

#### 実施例 2 9

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( モルホリン - 4 - イル ) プロポキシ ) - 4 - キノリルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(100 mg, 0.2220 mmol) を用いて実施例 7 と同様の反応を行い、淡黄色結晶として表記化合物 (35 mg, 0.0606 mmol, 27.30 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.99 (2H, m), 2.38 (4H, br s), 2.50 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.57 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.33 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.06 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.61 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, dt, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.99 (1H, m), 9.07 (1H, m).

### 実施例 30

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (110mg, 0.252mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (69mg, 0.131mmol, 51.9%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.89-1.95 (2H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.4Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.56-7.57 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 -8.76 (2H, m), 8.85 (1H, s).

### 実施例 31

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロピル)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (110mg, 0.252mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (73mg, 0.135mmol, 53.5%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.99 (2H, t, J=6.4Hz), 2.30-2.60 (6H,

m), 3.55-3.58 (4H, m), 4.31-4.34 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s).

### 実施例 3 2

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシー-2-フルオロフェニル) -N'- (2-ピリジル) ウレア

実施例 2 5 の方法と同様にしてフェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシー-2-フルオロフェニル) カーバメート (250mg) と 2-アミノピリジン (100mg) から表記化合物 210mg (収率 84%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.39-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.50-7.80 (1H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m), 8.74 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.87 (1H, s)

### 実施例 3 3

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシー-2-フルオロフェニル) -N'- (3- (メチルスルファニル) フェニル) ウレア

実施例 2 5 の方法と同様にしてフェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシー-2-フルオロフェニル) カーバメート (160mg) と 3- (メチルチオ) アニリン (88mg) から表記化合物 100mg (収率 61%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.40-4.45 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=5.6Hz), 6.86-6.89 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.21-8.28 (1H, m), 8.66 (1H, brs), 8.73-8.76 (2H, m), 9.11-9.13 (1H, m)

### 実施例 3 4

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキ

シ-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(106mg)とフェニル N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)カーバメート(96mg)をトルエン 5ml に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン 0.06ml を加えて、3 時間加熱還流した。放冷後酢酸エチルを加え、析出した不溶物を濾過した。濾液を濃縮し得られた残査をテトラヒドロフランで溶解し、ここにトルエンを加えて、析出した固体を濾取し、表記化合物 13mg(収率 8%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 3.20 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.51-7.61 (2H, m) 7.62-7.70 (2H, m), 8.16-8.27 (2H, m), 8.73-8.76 (3H, m), 9.47-9.49 (1H, m)

実施例 3 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(100mg)をトルエン 4.5ml に加え、加熱還流した。ここに 2-フルオロフェニルイソシアネート(0.05ml)を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 100mg(収率 72%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 3.37 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.40-4.45 (2H, m), 6.62 (1H, d, 5.6Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.14-8.20 (1H, m), 8.26-8.33 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m), 9.06 (1H, brs), 9.14 (1H, brs)

実施例 3 6

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(180mg)



をトルエン 5.5ml に加え、加熱還流した。ここに 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.12ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 195mg(収率 70%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 8.02-8.10 (1H, m), 8.52(1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.18 (1H, s) .

### 実施例 3 7

#### N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(148mg)をトルエン 5.5ml に加え、加熱還流した。ここにフェニルイソシアネート(0.08ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 150mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.50 -6.54 (1H, m), 6.96 (t, 1H, 7.2Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.27 (2H, d, J=7.2Hz), 7.44 (2H, d, J=7.2Hz), 7.56-7.62 (3H, m), 8.68-8.77 (3H, m), 8.83 (1H, brs).

### 実施例 3 8

#### N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1-ブチル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(150mg)をトルエン 2.5ml とアセトニトリル 2.5ml に加え、加熱還流した。ここに n-ブチル イソシアネート(0.12ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 110mg(収率 55%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.45 (4H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.13 (1H, t, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (2H, d, J=9.2Hz), 7.52 (2H, d, J=9.2Hz), 7.58 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s)

実施例 3 9N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシエトキシキノリン(150mg)をトルエン 5.0ml とアセトニトリル 2.5ml に加え、加熱還流した。ここに 4-フルオロフェニル イソシアネート(0.12ml)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 150mg(収率 68%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.56-7.61 (3H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 8.85 (1H, s)

実施例 4 0N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ピリジル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート(150mg)と 2-アミノピリジン(69mg)とをジメチルスルフォキサイド 1ml に溶解し、80℃で 1.5 時間加熱攪拌した。放冷後に、水を加えて析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 82mg(収率 54%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 4.05 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.6Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.63-7.78 (3H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.6Hz), 8.78 (1H, s), 9.59 (1H, s), 10.67 (1H, s)

実施例 4 1N-(4-(6-シアノ-7-メトキシエトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-ピリジル)ウレア

実施例 4 0 の方法と同様にして、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート(100mg)と 3-アミノピリジン (46mg)から表記化合物 32mg(収率 32%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.22-7.34 (3H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m), 8.73 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.76 (1H, s), 8.91 (1H, brs), 9.00 (1H, brs).

#### 実施例 4 2

N- (4- (6-シアノ-7-メトキシエトキシ-4-キノリル) オキシフェニル) -N'- (4-ピリジル) ウレア

実施例 4 0 の方法と同様にして、フェニル N- (4- (6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (150mg) と 4-アミノピリジン (69mg) から表記化合物 45mg (収率 30%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.57-7.64 (3H, m), 8.35 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 8.71-8.77 (2H, m), 9.05 (1H, brs), 9.16 (1H, brs).

#### 実施例 4 3

N- (4- (6-シアノ-7- (3- (ジエチルアミノ) プロポキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N'- (4-メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6-シアノ-4- (4- ((4-メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7-キノリノレート (131mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 10mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.02-2.15 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.54 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.42 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, brs), 6.90 (2H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, brs), 7.08 (2H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, s), 7.48 (2H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, s)

#### 実施例 4 4

N- [4- (6-シアノ-7- (2- (ジメチルアミノ) エトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル] -N'- (4-メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6-シアノ-4- (4- ((4-メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7-キノリノレート (145mg) から、実施例 7 と同様の手法に

より表記化合物 110mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.28 (6H, s), 2.76 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 3.70 (3H, s), 4.37 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.62 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.75 (2H, s)

#### 実施例 4 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピロロジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-クロロプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (140 mg) をジメチルホルムアミドに溶解し、ピロリジン (163  $\mu$ l) を加え、80°C で6時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮。残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル) で溶出し、さらに、溶媒 (酢酸エチル-メタノール=10-1) で溶出して濃縮して表記化合物を 31 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.67-1.73 (4H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.61 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.72 (3H, s), 4.34 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.63 (1H, brs), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.88 (1H, brs).

#### 実施例 4 6

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピペリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (156mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 67mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.57 (6H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.31-2.53 (6H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.57-7.63 (3H,

m), 8.53(1H, brs ), 8.72 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.76(1H, s ), 8.79(1H, brs )

#### 実施例 4 7

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - ( 1 - ピロリジノ ) エトキシ ) - 4 - キノ  
リル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - ( 4 - ( ( 4 - メトキシアニリノ ) カルボニル ) ア  
ミノフェノキシ ) - 7 - キノリノレート (188mg) から、実施例 7 と同様の手法に  
より表記化合物 54mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.68-1.74(4H, m), 2.58-2.65(4H, m), 2.93(2H, t, J=6.4 Hz), 3.72(3H, s), 4.40(2H, t, J=6.4 Hz), 6.53(1H, d, J=5.7 Hz), 6.88 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.24 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.60 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.62(1H, s), 8.52(1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.77 (2H, s )

#### 実施例 4 8

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( ジエチルアミノ ) プロポキシ ) - 4 - キ  
ノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - ( 4 - ( ( 4 - メトキシアニリノ ) カルボニル ) ア  
ミノフェノキシ ) - 7 - キノリノレート (134mg) から、実施例 7 と同様の手法に  
より表記化合物 45mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97(6H, t, J=7.8Hz ), 1.88 -1.96(2H, m), 2.43-2.53(4H, m), 2.61(2H, t, J=7.8 Hz), 3.72(3H, s), 4.33(2H, t, J=7.8 Hz), 6.53(1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 -7.63(3H, m), 8.55(1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s ), 8.80(1H, s )

#### 実施例 4 9

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロポキシ ) - 4 - キ  
ノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニ  
ル ) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - ( 4 - ( ( 2 , 4 - ジフルオロアニリノ ) カルボニ  
ル ) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - キノリノレート ( 100mg ) から、

実施例 7 と同様の手法により表記化合物 35mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.94-2.01(2H, m), 2.43(2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.50(6H, s), 4.33(2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.64(1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.04-7.46 (4H, m), 7.61 (1H, s), 8.09-8.34(2H, m), 8.74-8.78(2H, m), 9.06(1H, brs), 9.14 (1H, brs).

#### 実施例 5 0

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( ジエチルアミノ ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - ( 4 - ( ( 2 , 4 - ジフルオロアニリノ ) カルボニル ) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - キノリノレート ( 95mg ) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 43mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97(6H, t,  $J=7.8$ Hz), 1.88-1.98(2H, m), 2.45-2.52(4H, m), 2.61(2H, t,  $J=7.8$  Hz), 4.33(2H, t,  $J=7.8$  Hz), 6.63(1H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.03-7.45(4H, m), 7.60 (1H, s), 8.09-8.17(1H, m), 8.28(1H, t,  $J=11.5$ Hz), 8.74-8.78(2H, m), 9.03(1H, brs), 9.11(1H, brs).

#### 実施例 5 1

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) ブトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 4 - クロロブトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア ( 120mg ) をジメチルホルムアミド ( 3ml ) に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液 ( 93 $\mu$ l ) を加え、70℃で5時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮。得られた残さをNHシリカゲル ( 富士シリシア化学 ) 付し、溶媒 ( 酢酸エチル-メタノール = 10-1 ) で溶出し、濃縮した。得られた固体をテトラヒドロフランを用いメルクのシリカゲルに付し、テトラヒドロフラン、酢酸エチルで不純物を溶出した後、溶媒 ( テトラヒドロフラン-メタノール-トリエチルアミン = 10-1-1、酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン = 10-1-1 ) で溶出して濃縮し、固体として表記化合物を 10mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 1.71-1.78 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.42 (6H, s), 2.64-2.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.64 (1H, brs), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 8.91 (1H, brs).

#### 実施例 5 2

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 4 - モルホリノブトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - 4 - メトキシフェニル ) ウレア

実施例 5 1 と同様に N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 4 - クロロブトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア ( 1 1 0 m g ) から表記化合物を 1 1 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 1.65-1.77 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.32-2.48 (6H, m), 3.51-3.66 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 8.73 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, brs).

#### 実施例 5 3

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( 1 - ( 4 - エチル ) ピペラジノ ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア

実施例 5 1 と同様にして、N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア ( 1 5 0 m g ) から表記化合物を 1 6 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 0.98 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.91-2.06 (2H, m), 2.26-2.48 (12H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.58 (1H, brs), 8.73 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76 (1H, s), 8.83 (1H, brs).

#### 実施例 5 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (200 mg) ウレアから実施例7と同様な手法により、表記化合物を10 mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.56 (4H, t, J= 4.4 Hz), 2.83 (2H, t, J= 5.6 Hz), 3.59 (4H, t, J= 4.4 Hz), 4.43 (2H, t, J= 5.6 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 12 Hz), 7.66 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.75 (1H, s), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 9.02-9.05 (1H, m), 9.09-9.13 (1H, m).

#### 実施例 5 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-シアノプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (300 mg) から表記化合物を15 mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.14-2.21 (2H, m), 2.73 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.38 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 11.6 Hz), 7.67 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.29 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.77 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.79 (1H, s), 9.03-9.06 (1H, m), 9.11-9.14 (1H, m).

#### 実施例 5 6

N-(4-6-シアノ-7-(2-(メチルチオ)エトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (130 mg) から表記化合物を95 mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J= 6.0 Hz), 4.49 (2H,



t, J= 6.0 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04 -7.11 (1H, m), 7.15 -7.19 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 11.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.09-8.17 (1H, m), 8.29 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.01-9.05 (1H, m), 9.09 -9.13 (1H, m).

#### 実施例 5 7

N - ( 4 - ( 6 -シアノ - 7 - ( 2 - (メチルスルホニル) エトキシ) - 4 -キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - ( 2 , 4 -ジフルオロフェニル) ウレア

N - ( 4 - 6 -シアノ - 7 - ( 2 - (メチルチオ) エトキシ - 4 -キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - ( 2 , 4 -ジフルオロフェニル) ウレア ( 8 4 m g ) をメタノール ( 1 m l ) と塩化メチレン ( 5 m l ) の混合溶媒に溶解し、0℃攪拌下メタ-過安息香酸を2等量加え、30分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残さをNHシリカゲル(富士シリシア化学)に付し、溶媒(酢酸エチル-ヘキサン=10-1)で溶出して濃縮し、表記化合物を21mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 3.02 (3H, s), 3.79 (2H, t, J= 4.8 Hz), 4.67 (2H, t, J= 4.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04 -7.10 (1H, m), 7.15 -7.19 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 12 Hz), 7.73 (1H, s), 8.10 -8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.79 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.81 (1H, s), 9.02-9.05 (1H, m), 9.11 -9.14 (1H, m).

#### 実施例 5 8

N - ( 4 - ( 6 -シアノ - 7 - ( 2 - (メチルチオ) エトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) - N' - ( 4 -フルオロフェニル) ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6 -シアノ - 4 - ( 4 - (( 2 , 4 -ジフルオロアニリノ) カルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 -キノリノレート ( 3 0 0 m g ) から表記化合物を112mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J= 6.0 Hz), 4.49 (2H, t, J= 6.0 Hz), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.13 (2H, t, J= 8.8 Hz), 7.25 (2H,

d, J= 8.8 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.61 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, brs), 8.91 (1H, brs).

#### 実施例 5 9

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 5 6 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルチオ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) から表記化合物を 11 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 3.79 (2H, t, J= 5.6 Hz), 4.69 (2H, t, J= 5.6 Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.13 (2H, t, J= 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.62 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.72 (1H, s), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.82 (1H, s), 8.90 (1H, brs), 8.99 (1H, brs).

#### 実施例 6 0

N-(4-(6-クロロ-5, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-クロロ-5, 7-ジメトキシキノリン (235 mg) と 2, 4-ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物を 173 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.67 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 8.08-8.20 (2H, m), 8.69 (1H, d, J= 5.2 Hz), 9.01 (1H, brd, J= 2.0 Hz), 9.04 (1H, brd, J= 2.0 Hz).

#### 実施例 6 1

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (238 mg) と 2, 4-ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物を 130 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.08 (3H, s), 6.64 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.04-7.10

(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 12 Hz), 7.63 (1H, s), 8.13 (1H, dt, J= 6.4 Hz, J= 9.2 Hz), 8.29 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.77 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 9.13 (1H, brs).

#### 実施例 6 2

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 10と同様にして、4-アミノ(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(170 mg)と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を55 mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 3.72 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.54 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.61 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, brs).

#### 実施例 6 3

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.50-2.55 (4H, m), 2.87 (2H, t, J= 5.6 Hz), 3.57 (4H, t, J= 4.4 Hz), 3.60 (3H, s), 4.38 (2H, t, J= 5.6 Hz), 6.85 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.21 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, brs), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.92 (1H, brs)

#### 実施例 6 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロヘキシルウレア

実施例 10と同様にして、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-

(2-メトキシエトキシ)キノリン(60 mg)とシクロヘキシルイソシアネートから表記化合物を25 mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 1.12-1.24 (3H, m), 1.26-1.38 (2H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.42-3.52 (1H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 6.18 (1H, brd,  $J=8.0$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.63 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.77 (1H, s).

#### 実施例 6 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(600 mg)をトルエン(15 ml)に懸濁させ加熱還流し、溶解したところでフェニルイソシアネート(292  $\mu$ l)を滴下して30分間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を760 mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.24-7.31 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, brs), 8.99 (1H, brs).

#### 実施例 6 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(352 mg)をトルエン(20 ml)に懸濁し、加熱還流して溶解した後2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート(236  $\mu$ l)を滴下し、30分間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を380 mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 6.64 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31-7.37 (1H,

m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.66 (1H, s), 8.13 (1H, dt, J= 6 Hz, J= 9.2 Hz), 8.28 (1H, t, J= 9.2Hz), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 9.13 (1H, brs).

#### 実施例 6 7

N - ( 4 - ( 6 -シアノ - 7 - ( 2 -メトキシエトキシ) - 4 -キノリル) オキシ - 2 -フルオロフェニル) - N' - (メトキシフェニル) ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4 - ( 4 -アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 6 -シアノ - 7 - ( 2 -メトキシエトキシ) キノリン ( 6 2 0 m g ) と 4 -メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を 5 7 0 m g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.78 -3.81 (2H, m), 4.43-4.45 (2H, m), 6.63 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.89 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.13 -7.17 (1H, m), 7.37 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 11.6 Hz), 7.65 (1H, s), 8.28 (1H, t, J= 8.8 Hz), 8.60 (1H, brs), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 8.94 (1H, brs).

#### 実施例 6 8

N - ( 4 - ( 6 -シアノ - 7 - (メトキシエトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) - N' - ( 4 -メトキシフェニル) ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4 - ( 4 -アミノフェノキシ) - 6 -シアノ - 7 - ( 2 -メトキシエトキシ) キノリン ( 8 9 0 m g ) と 4 -メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を 4 5 0 m g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.51 (1H, d, J= 5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 8.53 (1H, brs), 8.71 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, brs).

#### 実施例 6 9

N - (( 4 -ピリミジル) オキシフェニル) - N' - ( 4 -メトキシフェニル) ウレア

6 -クロロ - 4 - ( 4 -ニトロフェノキシ) ピリミジン ( 3 0 0 m g ) の酢酸

エチル (10 ml) -メタノール (10 ml) の混合溶媒溶液に水酸化パラジウム (20 mg) を加え、常圧の水素雰囲気下室温で13時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮して残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付した。溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン=1-2) で溶出して濃縮し、4-(4-アミノフェノキシ) ピリミジンを70 mg得た。実施例10と同様にして、得られた4-(4-アミノフェノキシ) ピリミジン (70 mg) と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を107 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.72 (3H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=1.6$  Hz,  $J=5.6$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.56 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.74 -8.76 (2H, m).

#### 実施例 70

N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.09 (2H, tt,  $J=6.4$  Hz,  $J=6.4$  Hz), 2.56 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.62 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.31 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=5.2$  Hz) 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s).

#### 実施例 71

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア (100 mg) をメタノール (16 ml) と2N水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) の混合溶媒に加え、80℃で35分間加熱攪拌した。反応液を濾過し、ついで5N塩

酸水溶液 1.2 ml を加えた。析出した固体を濾取し、メタノールついでエーテルで洗浄し目的物 50 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.05 (2H, tt,  $J=6.4$  Hz,  $J=6.4$  Hz), 2.47 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.70 (3H, s), 4.31 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2$  Hz) 8.75 (1H, s), 8.76 (1H, s).

### 実施例 7 2

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7 と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.54-3.57 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.87-3.90 (2H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 6.54 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 8.74 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, brs).

### 実施例 7 3

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

N-4-((6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア (119mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (8.8mg, 0.015mmol, 6.0%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.40-2.70 (6H, m), 3.18 (3H, s), 4.29-4.33 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.49-7.68 (6H, m), 8.16 (1H, brs), 8.71 (1H, d,

J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.02 (1H, brs), 9.21 (1H, brs).

#### 実施例 7 4

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( 4 - モルホリノ ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) ウレア

N - 4 - (( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル ) オキシ ) フェニル - N' - ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) ウレア (119mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (81mg, 0.135mmol, 53.7%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.95-2.04 (2H, m), 2.34-2.60 (6H, m), 3.18 (3H, s), 3.54-3.60 (4H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.68 (6H, m), 8.16 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.15 (1H, s).

#### 実施例 7 5

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( ジエチルアミノ ) プロポキシ ) - 4 - キノリルオキシ ) フェニル ) - N' - フェニルウレア

ソジウム 4 - ( 4 - ((アニリノカルボニル) アミノ) フェノキシ ) - 6 - シアノ - 7 - キノリノレート (210mg, 0.50mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (70mg, 0.137mmol, 27.5%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.40-2.55 (4H, m), 2.60 (2H, t, J=6.8Hz), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96 (1H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=8.0Hz), 7.56-7.61 (3H, m), 8.70-8.72 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s).

#### 実施例 7 6

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( 4 - モルホリノ ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - フェニルウレア

ソジウム 4 - ( 4 - ((アニリノカルボニル) アミノ) フェノキシ ) - 6 - シアノ - 7 - キノリノレート (105mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (67mg, 0.128mmol, 51.0%) を淡黄色結晶として得た。



$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.92-2.02 (2H, m), 2.35-2.57 (6H, m), 3.55-3.57 (4H, m), 4.30-4.34 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.58-7.61 (3H, m), 8.69-8.72 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, s).

#### 実施例 7 7

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1H-[d]イミダゾール-2-イル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (101mg, 0.222mmol) から表記化合物 (71mg, 0.14mmol, 64.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.54 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.04-7.07 (2H, m), 7.26 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.34-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.73 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, s).

#### 実施例 7 8

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (70mg, 0.134mmol, 60.9%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.38-2.43 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.75 (2H, s), 9.95 (1H, s).

#### 実施例 7 9

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-アセトアミドフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (100mg, 0.197mmol, 89.6%) を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.00 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.80 (1H, s).

#### 実施例 8 0

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (3-アセトアミドフェニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (95mg, 0.186mmol, 84.9%) を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.02 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 -7.20 (3H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.7 1-8.76 (4H, m), 9.90 (1H, s).

#### 実施例 8 1

N- (4- (6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - (2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) ウレア (227 mg, 0.8058 mmol), 4-クロロ-6-シアノ-7-ベンジルオキシキノリン (250 mmol, 0.8482 mmol) を用いて実施例 8 6 の別法と同様に反応を行い、放冷、抽出、洗浄後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させて洗浄後濾取した。これをテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させて洗浄後濾取し、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡褐色結晶として表記化合物 (70 mg, 0.1295 mmol, 16.07 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.45 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.29-7.46 (5H, m), 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, s), 8.11 (1H, dt, J = 6.0 Hz, 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.74 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.77 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, s).

#### 実施例 8 2

N - ( 4 - ( 7 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - シアノ - 4 - キノリル ) オキシフェニル - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア

4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 7 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - シアノキノリン (2.61 g, 7.10 mmol) 及びフェニル N - ( 2 - チアゾリル ) カーバメート (1.88 g, 8.54 mmol) から実施例 3 4 と同様の手法により、表記化合物 (3.19 g, 6.46 mmol, 91 %) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 -7.58 (6H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.80 (1H, s), 9.18 (1H, s).

#### 実施例 8 3

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア

実施例 8 2 で得られた N - ( 4 - ( 7 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - シアノ - 4 - キノリル ) オキシフェニル - N' - ( 2 - チアゾール ) ウレア (3.09 g, 7.66 mmol) をトリフルオロ酢酸 (25 ml)、チオアニソール (4.50 ml, 38.3 mmol) に溶解させた後、65℃にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査に 5 %炭酸水素ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した。粗生成物をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、室温にて通風乾燥し、黄色結晶として表記化合物 (1.94 g, 4.80 mmol, 63 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.42 (1H,

s), 7.64 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.68 (1H, s), 9.14 (1H, s).

#### 実施例 8 4

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( ジエチルアミノ ) プロポキシ ) - 4 - キノリルオキシ ) フェニル - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア

実施例 8 3 で得られた N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア ( 101 mg, 0.250 mmol ) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 ( 26 mg, 0.0503 mmol, 20 % ) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.05 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.03-2.12 (2H, m), 2.58 (4H, q, J = 7.2 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.47 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.67 (1H, s).

#### 実施例 8 5

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( 4 - モルホリノ ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア

実施例 8 3 で得られた N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア ( 101 mg, 0.250 mmol ) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 ( 19 mg, 0.0358 mmol, 14 % ) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.08-2.16 (2H, m), 2.46-2.52 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.70-3.76 (4H, m), 4.30 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.48 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.69 (1H, s).

#### 実施例 8 6

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - メトキシフェニル ) ウレア

4-アミノ(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン(1.0g)にトルエン(60ml), アセトニトリル(30ml)を加え、リフラックスして溶解させた後、リフラックス下で4-メトキシフェニル イソシアネート(0.53ml)を加えた。1時間リフラックス下撹拌した後さらに4-メトキシフェニル イソシアネート(0.30ml)を加えた。さらにリフラックス下で40分間撹拌し、室温に戻した。析出した結晶を濾取しトルエン-アセトニトリル=1:1 混合溶媒にて洗浄し表記化合物を淡褐色結晶として得た(0.60g)。洗浄液から析出した結晶を濾取しさらに表記化合物を淡褐色結晶として得た(0.20g)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 3.73 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 6.89 (2H, d, J=9.3Hz), 7.24 (2H, d, J=9.3Hz), 7.33 -7.65 (9H, m), 7.72 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 9.19 (1H, brs).

#### 実施例 86-2

#### N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(4.25 g, 16.46 mmol)に1-メチルピロリドン(3.4 ml)、ジイソプロピルエチルアミン(3.6 ml, 20.78 mmol)を加え、130℃で加熱撹拌し、完全に溶解させた後、4-クロロ-6-シアノ-7-ベンジルオキシキノリン(5.10 g, 17.32 mmol)を加え、130℃で1.5時間、150℃で1時間撹拌した。ジイソプロピルエチルアミン(1.2 ml, 6.93 mmol)を追加しさらに1時間撹拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル・ヘキサン、アセトニトリル・ジエチルエーテル・ヘキサン、メタノール、ジメチルスルフォキシド・水で順次洗浄した。こうして得られた結晶をテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル濾過(シリカゲル 200 cc)し、テトラヒドロフラン 3000 ml で流し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル、アセトニトリル、ジエチルエーテル:エタノール=5:1で順次洗浄、吸引乾燥し、褐色結晶として表記化合物(3.70 g, 7.1627 mmol, 43.52 %)を得た。

実施例 8 7

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート

N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(12.2g)にトリフルオロ酢酸(122ml)、チオアニソール(11.7ml)を加え 50℃にて終夜攪拌し、さらに 40℃にて 24 時間攪拌した。原料消失を確認後反応系を減圧濃縮しテトラヒドロフラン、飽和重曹水を加え、析出する黄結晶を濾取、減圧乾燥し表記化合物を得た(6.8g)。さらに濾液にエーテルを加え、析出した黄結晶を濾取、減圧乾燥し表記化合物を得た(2.0g)。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.72 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=6.1Hz), 6.88 (2H, d, J=8.7Hz), 7.23 (2H, d, J=8.7Hz), 7.37 (2H, d, J=8.7Hz), 7.44 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=6.1Hz), 8.70 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 8 8

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン(7.776g, 21.2mmol)をトルエン(400ml)とアセトニトリル(200ml)の混合溶媒に溶解後、4-フルオロフェニル イソシアネート(3.68ml, 31.7mmol)を加え、120℃にて 1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残査をテトラヒドロフラン(150ml)に懸濁させた後、ヘキサン(150ml)を加えてソニケーションし、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶としてN-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(9.81g, 19.4mmol, 91.9%)を得た。これをトリフルオロ酢酸(100ml)、チオアニソール(9.13ml, 77.7mmol)に窒素雰囲気下に溶解させた後、60℃にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査にテトラヒドロフラン(50ml)を加えた後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液(150ml)を加え、さらに水(150ml)を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテル、酢酸エチルで洗浄し、70℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物(3.646g,

8.36mmol, 43.0%) を得た。

negative ESI-MS 413 (M-Na)<sup>-</sup>

#### 実施例 8 9

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)  
アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート

実施例 8 1 で得た 7-ベンジルオキシ体 (1.1 g) とトリフルオロ酢酸 (10 ml)、チオアニソール (1 ml) の混合物をオイルバスを用い、16 時間、63~67℃で加熱撹拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を水、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を定量的に得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.14-7.17 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.44 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.27 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.67 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.99-9.03 (1H, m), 9.07-9.11 (1H, m).

#### 実施例 9 0

N-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシ  
フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(400 mg, 0.9166 mmol) をジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、1-ブロモ-2-クロロエタン(0.12 ml, 1.4479 mmol)、炭酸カリウム (200 mg, 1.4479 mmol) を加え、55℃で4 時間加熱撹拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル・メタノール系)に付した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、ヘキサンで希釈し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として表記化合物 (331 mg, 0.6941 mmol, 75.72 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.07 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.59 (2H, t, J=5.2 Hz), 6.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.12 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.65 (1H, s),

8.72 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 9 1

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (500 mg, 1.1725 mmol) を用いて実施例 9 0 と同様の方法により、黄色結晶として表記化合物 (501 mg, 1.0247 mmol, 87.39 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.70 (3H, s), 4.06 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.78 (1H, m), 8.88 (1H, s).

#### 実施例 9 2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (300 mg, 0.6661 mmol) を用いて実施例 9 0 と同様の方法により、淡黄色結晶として表記化合物 (227 mg, 0.4426 mmol, 66.45 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.07 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.06 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, dt, J = 4.0 Hz, 9.2 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.77 (1H, s), 8.97-9.09 (1H, m).

#### 実施例 9 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (4 - クロロブトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル)



—N'—(4-メトキシフェニル)ウレア(200mg)と炭酸カリウム(65mg)、1-ブロモ-4-クロロブタン(81 $\mu$ l)をジメチルホルムアミド(3ml)に懸濁し、1時間50分加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカ(富士シリシア化学)を通し、酢酸エチルで洗い込み、濾液を濃縮。得られた固体をエーテルで洗い、乾燥して表記化合物を110mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm): 1.96-2.00 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.77-3.80 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 8.65 (1H, brs), 8.73 (1H, d, J= 5.2 HZ), 8.77 (1H, s ), 8.90 (1H, brs).

#### 実施例 9 4

N—(4—(6—シアノ—7—(3—クロロプロポキシ)—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—メトキシフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—メトキシフェニル)ウレア(500mg)と1-クロロ-3-ヨードプロパン(188 $\mu$ l)から実施例93と同様な手法により、表記化合物を310mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm): 2.28-2.35 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.86-3.90 (2H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 8.66 (1H, brs), 8.74 (1H, d, J= 5.2 HZ), 8.79 (1H, s), 8.91 (1H, brs).

#### 実施例 9 5

N—(4—(7—(ベンジルオキシ)—6—シアノ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(3—(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

4—(4—アミノフェノキシ)—7—(ベンジルオキシ)—6—シアノキノリン(919mg, 2.5mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解後、フェニル N—(3—(メチルスルホニル)フェニル)カーバメート(801mg, 2.75mmol)を加え、85°Cにて2時間加熱した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、水(20mlx2)、飽和食塩水(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、残査を酢酸エチル(30ml)に懸濁させた後、ヘキサン(30ml)を加えてソニケーションし、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶として表記化合物(1.43g, 2.5mmol, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.18 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=8.0Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2Hz), 7.45-7.69 (8H, m), 8.16 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.31 (1H, s).

#### 実施例 9 6

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン(919mg, 2.5mmol)およびフェニル イソシアネート(0.298ml, 2.75 mmol)を用い、実施例 10と同様の手法により、淡褐色結晶として表記化合物(1.126g, 2.3mmol, 92.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.45 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 6.96 (1H, dd, J=6.0, 7.2Hz), 7.23 (2H, d, J=7.6Hz), 7.27 (2H, dd, J=7.2, 7.6Hz), 7.37 (1H, d, J=7.2Hz), 7.42-7.47 (4H, m), 7.54 (2H, d, J=8.0Hz), 7.60 (2H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 7.70 (1H, s), 8.71 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 8.78 (1H, d, J=1.2Hz), 8.88 (1H, brs), 9.02 (1H, brs).

#### 実施例 9 7

N-(4-((6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア(1.43g, 2.5mmol)をトリフルオロ酢酸(10ml)、チオアニソール(1.17ml, 10mmol)に窒素雰囲気下に溶解させた後、65℃にて19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査に5%炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)と酢酸エチル(50ml)を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥した。ろ液の有機層を

分取し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して黄色結晶状の残査を得た。これと先の結晶をあわせて酢酸エチル (40ml) に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、60℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物 (862mg, 1.8mmol, 72.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.18 (3H, s), 6.43 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.48-7.68 (5H, m), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.55 (1H, s).

#### 実施例 9 8

ソジウム 4- (4- ((アニリノカルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6-シアノ-7-キノリノレート

N- (4- (7- (ベンジルオキシ) - 6-シアノ-4-キノリル) オキシフェニル-N'-フェニルウレア (1.126g, 2.31mmol) から、実施例 8 7と同様の手法により、黄色結晶として表記化合物 (811mg, 1.94mmol, 83.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.26 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, m), 7.18-7.29 (5H, m), 7.45 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.50-8.51 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.86 (1H, s).

#### 実施例 9 9

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'-フェニルウレア

実施例 1 0と同様にして、4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) - 6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) キノリンとフェニル イソシアネートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ,  $J=12\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 8.28 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, brs), 8.76 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.78 (1H, s), 9.15 (1H, brs).

#### 実施例 1 0 0

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) - 4-キノリル) オキシ

シ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 10 と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリンと 4-フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.25 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.71 (1H, brs), 8.76 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.18 (1H, brs).

実施例 101

N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N'-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)ウレア (実施例 101-A)

N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N'-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)ウレア (実施例 101-B)

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物混合物 (77.5mg, 0.157mmol, 71.4%) を白色結晶として得た。

上記化合物 (実施例 101-A) と (実施例 101-B) の混合物

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6Hz), 6.99-7.62 (6H, m), 7.82 (2/5H, s), 7.91 (3/5H, s), 8.08 (3/5H, s), 8.13 (2/5H, s), 8.59-8.79 (5H, m), 12.26 (3/5H, s), 12.29 (2/5H, s).

実施例 102

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2

ーメトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (104.2mg, 0.204mmol, 93.0%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (2H, s), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz), 7.31 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.71 -8.76 (3H, m), 10.41 (1H, s), 10.50 (1H, s).

### 実施例 103

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (101mg, 0.197mmol, 89.9%) を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76 -3.39 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.91 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.17 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.71 -8.77 (3H, m), 8.81 (1H, s), 11.53 (1H, s).

### 実施例 104

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル ) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (111mg, 0.217mmol, 98.8%) を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.07 (1H,

dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.63 (4H, m), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.82 (1H, s), 11.46 (1H, s).

#### 実施例 105

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インドリル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (69mg, 0.135mmol, 61.7%) を灰白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.76-3.79 (2H, s), 4.40-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.72 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s), 10.23 (1H, s).

#### 実施例 106

N-(4-(6-シアノ-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (64mg, 0.135mmol, 54.2%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.97 (2H, t, J=6.0Hz), 3.63 (2H, m), 4.34 (2H, t, J=6.0Hz), 4.63 (1H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 107

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(メチルスルファニル)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)ア

ミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (37mg, 0.074mmol, 29.5%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.08-2.12 (5H, m), 2.69 (2H, t, J=7.2Hz), 4.36 (2H, t, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.71 -8.76 (3H, m), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 108

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (メチルスルホニル) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (70mg, 0.131mmol, 52.4%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.27 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.21 -3.37 (2H, m), 4.41 (2H, t, J=6.4Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 8.71 -8.73 (2H, m), 8.77 (1H, s), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 109

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (2 - オキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (11.2mg, 0.021mmol, 8.3%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.93 (2H, m), 2.03 (2H, t, J=6.0Hz), 2.19 (2H, t, J=8.0Hz), 3.37 -3.42 (4H, m), 4.27 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 -7.48 (2H, m),

7.55 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.70 -8.73 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 1 1 0

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 - イソインドリル ) プロボキシ ) - 4 - キノリルオキシ ) フェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - ( 4 - ( ( 4 - フルオロアニリノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - キノリノレート (436mg, 1.00mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (416mg, 0.692mmol, 69.2%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.17 (2H, t, J=5.6Hz), 3.84 (2H, t, J=6.4Hz), 4.32 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.78-7.84 (4H, m), 8.69 -8.73 (3H, m), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 1 1 1

N - ( 3 - ( 6 - シアノ - 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 4 - フルオロアニリノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - キノリル ) オキシプロピル ) メタンスルホンアミド

ソジウム 6 - シアノ - 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 4 - フルオロアニリノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - キノリノレート (114mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (73mg, 0.129mmol, 51.3%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.02 (2H, t, J=6.4Hz), 2.91 (3H, s), 3.20 (2H, q, J=6.4Hz), 4.34 (2H, t, J=6.4Hz), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 -7.38 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.24 (1H, t, J=9.2Hz), 8.62 (1H, d, J=2.0Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.09 (1H, s).

#### 実施例 1 1 2

4 - ( 4 - ( ( 4 - フルオロアニリノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド



実施例 10 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(360mg, 0.762mmol) をジメチルスルホキシド(4.5ml) に溶解させ、5 N 水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml) を加え、80℃にて 60 分間攪拌下に加熱した。反応液を氷水浴冷却し、2 N 塩酸(3.75ml) を加えて中和し、さらに水(21ml) で希釈して析出した粗結晶をろ取した。これをエタノール(20ml) に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取後減圧乾燥し、表記化合物(214mg, 0.436mmol, 57.3%) を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.83 (1H, s).

#### 実施例 113

7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 12 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア(409mg, 0.886mmol) から実施例 112 と同様の手法により、表記化合物(181mg, 0.377mmol, 42.6%) を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br s), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.55 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s), 9.10 (1H, s).

#### 実施例 114

4-4-((アニリノカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 99 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア(106mg,

0.224mmol)から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物(21mg, 0.043mmol, 19.1%)を褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, t, J=7.6Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, t, J=7.6Hz), 7.39 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.82 (2H, brs), 8.25 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.06 (1H, s).

#### 実施例 1 1 5

##### 4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 3 9 で得られた N-(4-(6-シアノー7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(391mg, 0.913mmol)から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物(201mg, 0.450mmol, 49.2%)を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.68-8.70 (2H, m), 8.85 (1H, s), 8.95 (1H, s).

#### 実施例 1 1 6

##### 4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 2 3 で得られた N-(4-(6-シアノー7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルウレア(150mg, 0.358mmol)から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物(71mg, 0.163mmol, 45.4%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.44 (2H, m), 0.62-0.66 (2H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.80-3.83 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.43-6.46 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53-7.67 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 1 1 7

N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-  
-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 3 6 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (291mg, 1.0mmol) と 2-フェノキシカルバモイルアミノ-1,3-チアゾール (264mg, 1.2mmol) から表記化合物 (390mg, 0.934mmol, 93.4%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 9.12 (1H, s).

実施例 1 1 8

7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)  
アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 7 で得られた N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア (354mg, 0.848mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (195mg, 0.448mmol, 52.8%) を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 (1H, br), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 9.45 (1H, s).

実施例 1 1 9

4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロ  
フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 6 1 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (118mg, 0.254mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (36mg, 0.448mmol, 29.4%) を淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06

(1H, m), 7.12 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.25 (1H, t, J=9.2Hz), 8.65 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.99 (1H, s), 9.06 (1H, s).

#### 実施例 1 2 0

#### N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-シクロプロピルウレア

実施例 3 6 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (381mg, 1.308mmol) から表記化合物 (293mg, 0.783mmol, 59.8%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.44 (2H, m), 0.62-0.67 (2H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 4.07 (3H, m), 6.44 (1H, d, J=2.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s).

#### 実施例 1 2 1

#### 4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 2 0 で得られた N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-シクロプロピルウレア (279mg, 0.745mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (79mg, 0.201mmol, 26.9%) を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.43 (2H, m), 0.62-0.64 (2H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.42-6.44 (2H, m), 7.16 (2H, d, J=8.0Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8.0Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.6Hz), 8.67 (1H, s).

#### 実施例 1 2 2

#### N-(4-(5,6-ジメチル-4-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジンをトルエン (16mg) (0.8ml)、アセトニトリル (0.5ml) にリフラッ

クス下で溶解させた後、4-フルオロフェニル イソシアネート (7.9  $\mu$ M) を加えた。1時間攪拌して室温にもどして反応系を濃縮して残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させ濾取した。結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (5mg) を得た。

MS  $m/z$  392 (M + H)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.29(3H, s), 2.31(3H, s), 7.00-7.16 (4H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 8.10(1H, s), 8.50(2H, s), 11.75(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 1 2 2 - 1

##### 4 - (ニトロフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン

Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285 - 2292 に記載された 4 - クロロ - 5, 6 - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン (88mg) にパラ - ニトロフェノール (121mg)、炭酸カリウム (133mg) ジメチルホルムアミド (1ml) を加え 135-140°C にて 72 時間攪拌した。室温に戻した後水を加え、テトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶液にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後濃縮乾固した。得られた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (90mg) を得た。

MS  $m/z$  285 (M + H)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.28(3H, s), 2.32(3H, s), 7.50(2H, d, J=9.5 Hz), 8.20(1H, s), 8.30(2H, d, J=9.5 Hz), 11.98(1H, s)

#### 製造例 1 2 2 - 2

##### 4 - (アミノフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン

上記中間体合成法により合成した 4 - (ニトロフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン (80mg) に鉄粉 (0.1g)、塩化アンモニウム (0.2g)、エタノール (4ml)、水 (1ml) を加え 75-82°C にて 1.5 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後テトラヒドロフラン (3ml)、酢酸エチル (3ml) を加えセライト濾過し、濾液を分液して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナト

リウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、ジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (22mg) を得た。

MS  $m/z$  255(M + H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 4.90 -5.00 (2H, m), 6.52-6.88 (4H, m), 8.06(1H, s), 11.66(1H, s)

### 実施例 1 2 3

#### 4 - ( 4 - ( 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - オン - 3 - イル ) フェニルオキシ ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 4 - ( 2 - アミノフェニル ) メチルアミノフェニルオキシ ) キノリン (40 mg, 0.0996 mmol) をジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解し、1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (19 mg, 0.1196 mmol) を加え、70°C で 8 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液をテトラヒドロフランで希釈し、これに水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラム (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、ヘキサン-ジエチルエーテルで再結晶し、無色結晶として表題化合物 (3 mg, 0.0070 mmol, 7.05 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.06 (6H, s), 4.89 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.87 (1H, brs), 7.03 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.23 (3H, m, covered by  $\text{CDCl}_3$ ), 7.44 (1H, s), 7.48 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.55 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 1 2 3 - 1

#### 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 4 - ( 2 - ニトロフェニルメチルイミノ ) フェニルオキシ ) キノリン

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - ( 4 - アミノフェニルオキシ ) キノリン (500 mg, 1.6873 mmol) をテトラヒドロフラン (64 ml) に溶解し、2 - ニトロベンズアルデヒド (320 mg, 2.1091 mmol) , 酢酸 (0.58 ml) を加えた後、ソジウム トリアセトキシボロヒドリド (720 mg, 3.3746 mmol) を加え、室温で 1 1 時間 3 0 分攪拌した。水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄し、濾取、ヘキサン洗浄、室温にて吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (453 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.06 (6H, s), 6.54 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.44 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.01 (1H, s).

#### 製造例 1 2 3 - 2

##### 6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルイミノ)フェニルオキシ)キノリン (200 mg, 0.4657 mmol) にテトラヒドロフラン (2 ml), エタノール (2 ml), クロロホルム (1 ml) を加えて加熱し完全に溶解させ、ソジウムボロヒドリド (35 mg, 0.9314 mmol) を加え、1時間30分加熱還流した。室温まで冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (151 mg, 0.3500 mmol, 75.15 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.04 (6H, s), 4.46 (1H, brs), 4.76 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

#### 製造例 1 2 3 - 3

##### 6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-アミノフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン (150 mg, 0.35 mmol) をエタノール (2.8 ml), 水 (0.7 ml) に溶解し、鉄粉 (78 mg, 1.4 mmol), 塩化アンモニウム (150 mg, 2.8 mmol) を加

え、1時間加熱還流した。室温まで冷却後テトラヒドロフラン、水で反応液を希釈し、不要物を濾去した。濾液を減圧留去後、した。残さをシリカゲルカラム（酢酸エチル系）で精製し、得られたアモルファスをヘキサン、酢酸エチルで固化させ、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルで洗浄、濾取、ヘキサン洗浄、室温にて吸引乾燥後、乳白色結晶として標題化合物（80 mg, 0.1993 mmol, 56.93 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.78 (1H, brs), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (2H, brs), 4.26 (2H, s), 6.44 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.74 -6.81 (4H, m), 7.06 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.16 -7.22 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.46 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

#### 実施例 1 2 4

#### N - ( 4 - ( 2 - フェニルピリジン - 4 - イル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

4 - ( 2 - フェニルピリジン - 4 - イル ) オキシアニリン (110mg、0.42mM) を酢酸エチル (10ml) に加え、攪拌下にパラフルオロフェニル イソシアネート (0.56ml, 4.9mM) を加え 0.5 時間攪拌した。反応溶液に n-ヘキサン (20ml) 加え減圧下に溶媒を一部留去し、析出してきた固体を濾取し、目的物 (98mg) を灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.81 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 2.4$  Hz), 7.10 -7.20 (4H, m), 7.42 -7.52 (6H, m), 7.57 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz) 8.01 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s).

原料・中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 1 2 4 - 1

#### 4 - ( 2 - フェニルピリジン - 4 - イル ) オキシアニリン

4 - クロロ - 2 - フェニルピリジン 1.0g (5.5mM)、パラニトロフェノール ( 1.68g、12mM )、ヒューニツヒ塩基 (ジイソプロピルエチルアミン) 5ml、1 - メチルピロリドン (10ml) を 160°C で 20 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついで有機層を水で 5 回洗浄した。溶媒を減圧下留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、4 - ( 4 -



ニトロフェノキシ) - 2 - フェニルピリジン)を淡黄固体として 490mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.08-7.14 (1H, m), 7.40-7.53 (5H, m), 7.74 (1H, s), 8.07-8.13 (2H, m) 8.34 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.68 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=1.2$  Hz).

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 2 - フェニルピリジン (490mg)、鉄粉 (1g)、塩化アンモニウム (2g)、エタノール (10ml)、ジメチルホルムアミド (10ml)、水 (5ml) を 100°C にて 10 分間攪拌した。セライト濾過し、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 5 回洗浄した後溶媒を減圧留去して 4 - (2 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン (460mg) を褐色油状物として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.12-5.16 (2H, m), 6.65 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.74 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.98 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

#### 実施例 1 2 5

#### N - (4 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン (84mg、0.32mM) を酢酸エチル (10ml) に加え、攪拌下にパラフルオロフェニル イソシアネート (0.54ml, 4.7mM) を加え 40 分間攪拌した。反応溶液に NH タイプシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH タイプシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (クロロホルム : メタノール = 10:1) を行った。得られた残さに酢酸エチルと n-ヘキサンを加え溶媒を減圧留去し目的物 (82mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.69 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=1.6$  Hz), 7.06-7.15 (4H, m), 7.37-7.54 (7H, m), 7.64 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.38 (1H, dd,  $J=5.6$  Hz,  $J=1.6$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, s).

原料・中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 1 2 5 - 1

#### 4 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン

4 - クロロ 3 - フェニルピリジン (200mg、1.06mM)、パラニトロフェノール 440mg (3.18mM) ヒューニツヒ塩基 (isoPr<sub>2</sub>EtN、ジイソプロピルエチルアミン)

(1ml)、1-メチルピロリドン (2ml) を 160℃で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ついで 2：1) にて精製し、4-(4-ニトロフェノキシ)-3-フェニルピリジン (150mg) を淡黄色油状物として (150mg) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.98 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.12 (2H, d, J= 9.2 Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m) 8.24 (2H, d, J= 9.3 Hz), 8.55 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.71 (1H, s).

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-フェニルピリジン (150mg)、鉄粉 (300mg)、塩化アンモニウム (600mg)、エタノール (5ml)、ジメチルホルムアミド (5ml)、水 (2.5ml) を 100℃にて 15 分間攪拌した。セライト濾過し、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 5 回洗浄した後溶媒を減圧留去して、4-(3-フェニルピリジン-4-イル) オキシアニリン (84 mg) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.65-6.74 (3H, m), 6.88 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.36 -7.50 (3H, m), 7.64 (2H, d, J= 8.8Hz), 8.34 (1H, dd, J= 5.6Hz, J= 0.8Hz), 8.54 (1H, s).

#### 実施例 1 2 6

#### N-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシプロピル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノプロポキシ) キノリン 150mg(0.57mM) と酢酸エチル (20ml) を室温で攪拌下、4-フルオロフェニル イソシアネート (0.078ml、0.68mM) を加えさらに 15 分間攪拌した。析出した固体を濾取し目的物 (92mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.03 (2H, tt, J= 6.0Hz, J= 6.0Hz), 3.36 (2H, t, J= 6.0Hz), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.27 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.29 (1H, t, J= 6.0Hz), 6.88 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.00 -7.07 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.34 -7.41 (3H, m), 8.47 (1H, s), 8.51 (1H, d, J= 5.2Hz).

原料・中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 1 2 6 - 1

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノプロポキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシキノリン (4.0g、19.5mM)、N-(3-ブ  
ロモプロピル)フタルイミド (5.8g、21.5mM)、炭酸カリウム (5.4g、39mM)、DMF  
ジメチルホルムアミド (20ml) を 60℃で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に水、酢酸  
エチル、テトラヒドロフランを加え抽出した。しばらく放置した後析出した固体  
を濾取しN-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)プロピル)  
フタルイミド (1.1g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.22 (2H, tt, J= 6.0Hz, J= 6.0Hz), 3.82 (3H, s),  
3.86 (2H, t, J= 6.0Hz), 3.90 (3H, s), 4.29 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.82 (1H, d,  
J= 5.2Hz), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.77 -7.84 (4H, m), 8.49 (1H, d, J=  
5.2Hz).

N-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)プロピル)フタ  
ルイミド (600mg、1.53mM)、ヒドラジン 1 水和物 (300mg、6.12mM)、エタノール  
(5ml)、メタノール (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) を環流下 2 時間攪拌した。  
溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリアルNHタイ  
プ シリカゲル、クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、目的物 (150mg)  
を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.93 (2H, tt, J= 6.0Hz, J= 6.0Hz), 2.77 (2H, t, J=  
6.0Hz), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.29 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.89 (1H, d, J=  
5.2Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, s), 8.51 (1H, d, J= 5.2Hz).

実施例 127N-(4-(6-シアノ-7-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)  
-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェ  
ニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-(4-フルオロアニリノカルボニル)アミノ-3-フ  
ルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 ((222mg)と炭酸カリウム  
(162mg)、3-クロロメチル-1-メチルピペリジン ヒドロクロリド(86mg)をジ  
メチルホルムアミド(1.7ml)に懸濁し、70-80℃にて終夜攪拌した後、水を加えテ  
トラヒドロフラン、酢酸エチル混合溶媒にて抽出、減圧濃縮して残査をNHシリ

カ（富士シリシア化学）にて精製した。得られた固体をエーテルにて洗い、乾燥して表題化合物（10mg）得た。

MS Spectrum: 544(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.30-2.70 (12H, m), 4.17 (2H, d, J=6.7Hz), 6.61 (1H, d, J=5.0Hz), 7.06-7.18 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, s, ), 8.20-8.28 (1H, m), 8.63 (1H, s, ), 8.74 (1H, d, J=5.0Hz), 8.75 (1H, s, ), 9.10 (1H, s, )

### 実施例 1 2 8

N - ( 3 - ( 5 , 6 - ジメチル - 4 - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジル ) オキシフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

4 - アミノ - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] - ピリミジン (27mg) をトルエン (1ml)、アセトニトリル (0.5ml) にリフラックス下で溶解させた後、4 - フルオロフェニル イソシアネート (13.3 μM) を加えた。1 時間攪拌して室温にもどし析出した結晶を濾取し、表題化合物 (26mg) を得た。

MS(ESI) m/z 392(M + 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.31(3H, s ), 2.46 -2.50(3H, m), 6.78 -7.48 (8H, m), 8.14(1H, s ), 8.52(1H, s ), 8.82(1H, s ), 11.79(1H, s )

中間体は以下のように合成した。

### 製造例 1 2 8 - 1

4 - ( 3 - ニトロフェノキシ ) - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] - ピリミジン

Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285 - 2292 に記載された 4 - クロロ - 5 , 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] - ピリミジン (177mg) に 3-nitrophenol 3 - ニトロフェノール (243mg)、炭酸カリウム (268mg) ジメチルホルムアミド (2ml) を加え 120-130℃にて 7 2 時間攪拌した。室温に戻した後水を加え、テトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶液にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後濃縮乾固した。得られた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (130mg) を得た。

MS(ESI) m/z 285(M + 1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.31(3H, s), 2.46-2.50(3H, m), 7.70-8.18(5H, m), 11.89(1H, s)

#### 製造例 1 2 8-2

#### 4-(3-アミノフェノキシ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン

上記中間体合成法により合成した 4-(3-ニトロフェノキシ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン (110mg) に鉄粉(0.12g)、塩化アンモニウム(0.24g)、エタノール(5ml)、水(1ml)を加え 80-90°Cにて 3 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後テトラヒドロフラン(3ml)、酢酸エチル(3ml)を加えセライト濾過し、濾液を酢酸エチルにて分液抽出して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、ジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (37mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 5.15-5.24 (2H, m), 6.28 (1H, d, J=8.1Hz), 6.32(1H, s), 6.40 (1H, d, J=8.1Hz), 7.01 (1H, t, J=8.1Hz), 8.12(1H, s), 11.72 (1H, s).

#### 実施例 1 2 9

#### N-6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-フェニルウレア

6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジルアミン(59.5 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ) 及びフェニル イソシアネート (26.2 mg, 220  $\mu\text{mol}$ ) を N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (68 mg, 163  $\mu\text{mol}$ , 82 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum: (DMSO- $d_6$ ) 3.90 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.8

Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.89 (1H, s), 8.99 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 1 2 9 - 1

##### 6, 7-ジメトキシ-4-((5-ニトロ-2-ピリジル) オキシ) キノリン

6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-キノリノン (4.10 g, 20.0 mmol)、2-ブロモ-5-ニトロピリジン (4.46 g, 22.0 mmol) 及び炭酸カリウム (5.53 g, 40.0 mmol) を N、N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 中、70°C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不要物を濾別後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.23 g, 6.81 mmol, 34 %) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3.95 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.8 Hz).

#### 製造例 1 2 9 - 2

##### 6-((6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ) -3-ピリジンアミン

6, 7-ジメトキシ-4-((5-ニトロ-2-ピリジル) オキシ) キノリン (654 mg, 2.00 mmol)、鉄粉 (559 mg, 10.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.07 g, 20.0 mmol) をエタノール (20 ml) - 水 (5 ml) 中、80°C にて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (380 mg, 1.28 mmol, 64 %) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (CDCl<sub>3</sub>) 3.73 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.2

Hz).

### 実施例 1 3 0

N-6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-  
-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 1 2 9 と同様の手法により、4-フルオロフェニル イソシアネート (30.1 mg, 220 μmol) から表記化合物 (67 mg, 154 μmol, 77 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.93 (1H, s), 8.99 (1H, s).

### 実施例 1 3 1

N-6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-  
-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 1 2 9 で得られた 6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジンアミン (89.1 mg, 300 μmol) 及びフェニル N-(2-チアゾリル)カーバメート (79.3 mg, 360 μmol) をジメチル スルフォキシド (1 ml) 中、85℃にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (88 mg, 208 μmol, 69 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.42 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.30 (1H, s).

### 実施例 1 3 2

4-(5-((アニリノカルボニル)アミノ)-2-ピリジルオキシ)-7-メト  
キシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 2 9 と同様の手法により、4 - ((5 - アミノ - 2 - ピリジル) オキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (55.0 mg, 177 mmol) から表記化合物 (59 mg, 137 mmol, 78 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.04 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.96 - 7.02 (1H, m), 7.26 - 7.34 (3H, m), 7.47 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.90 (1H, s), 9.01 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 1 3 2 - 1

##### 7 - メトキシ - 4 - ((5 - ニトロ - 2 - ピリジル) オキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 2 9 と同様の手法により、W098/13350 に記載の 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキサミドの加水分解により誘導される 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (1.09 g, 5.00 mmol) から表記化合物 (93.0 mg, 273 mmol, 5 %) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (CDCl<sub>3</sub>) 4.15 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.62 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.96 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 製造例 1 3 2 - 2

##### 4 - ((5 - アミノ - 2 - ピリジル) オキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

7 - メトキシ - 4 - ((5 - ニトロ - 2 - ピリジル) オキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (93.0 mg, 273 mmol)、鉄粉 (76.0 mg, 1.36 mmol) 及び塩化アンモニウム (146 mg, 2.73 mmol) をエタノール(4 ml) - 水(1 ml)中、80℃にて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル - テトラヒドロフラン混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた



粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール = 20 : 1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（61.0 mg, 197  $\mu$ mol, 72 %）を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 4.03 (3H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J = 2.6, 8.4$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

### 実施例 1 3 3

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( ( 3 - メチルスルホニル ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - { 4 - [ 4 - フルオロアニリノカルボニル ] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ } キノリン - 7 - オールナトリウム塩 ( 100 mg ) から表題化合物を 67 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.24-2.32 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.30-3.35 (2H, m), 4.42 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.11-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 8.0$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.21-8.26 (1H, m), 8.64 (1H, br), 8.75 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.77 (1H, s), 9.10 (1H, br).

### 実施例 1 3 4

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( ( 3 - メチルチオ ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - { 4 - [ 4 - フルオロアニリノカルボニル ] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ } キノリン - 7 - オールナトリウム塩 ( 100 mg ) から表題化合物を 30 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.09 (3H, s), 2.06-2.14 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.37 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 7.6$  Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.21-8.26 (1H, m), 8.65 (1H, br), 8.74 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.75 (1H, s), 9.12 (1H, brd,  $J =$

3.2 Hz).

### 実施例 1 3 5

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( エトキシカルボニル ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル )  
ウレア

実施例 7 と同様にして 6 - シアノ - 4 - { 4 - [ 4 - フルオロアニリノカルボニル ] アミノ - 3 - フルオロフェノキシ } キノリン - 7 - オールナトリウム塩 ( 1 . 0 g ) から表題化合物を 8 5 0 m g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17(3H, t, J= 7.2 Hz), 2.05 -2.13(2H, m), 2.53(2H, t, J= 7.2 Hz), 4.07(2H, q, J= 7.2 Hz), 4.31 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.61 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 7.6 Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.60(1H, s), 8.22 -8.27(1H, m), 8.64(1H, br), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.10(1H, br).

### 実施例 1 3 6

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - カルボキシプロポキシ ) - 4 - キノリル )  
オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( エトキシカルボニル ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア ( 8 0 0 m g ) をメタノール ( 4 5 m l ) に溶解し、2 N NaOH 水 ( 1 5 m l ) を加えて 4 0 分間 8 0 °C で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、1 N HCl で中和して析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗し、乾燥して表題化合物を 2 3 0 m g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.01 -2.08(2H, m), 2.46(2H, t, J= 7.6 Hz), 4.30 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.61 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10 -7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.59(1H, s), 8.21 -8.26(1H, m), 8.66(1H, br), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.13(1H, br).

### 実施例 1 3 7

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル )  
プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 4 - フ

ルオロフェニル) ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、氷冷攪拌下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (44 mg) と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (35 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に、シクロプロピルアミン (16  $\mu$ l) を加えて 18 時間室温で攪拌した。反応終了後、反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して得られた有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた固体をエーテル、少量の酢酸エチルで洗い表題化合物を 38 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.34-0.38(2H, m), 0.54-0.59(2H, m), 1.99-2.06(2H, m), 2.25(2H, t, J= 7.2 Hz), 2.56-2.63(1H, m), 4.27(2H, t, J= 6.4 Hz), 6.60 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59(1H, s), 7.95(1H, brd, J= 3.6 Hz), 8.21-8.25(1H, m), 8.67(1H, br), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.15(1H, br).

実施例 138

N-(4-(6-シアノ-7-(3-((ピペリジノ)カルボニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) から実施例 137 と同様の操作により表題化合物を 33 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.38-1.60(6H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.53 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.39-3.46(4H, m), 4.31(2H, t, J= 6.0 Hz), 6.61 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 8.0 Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.70(1H, br), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.17(1H, br).

実施例 139

N-(4-(6-シアノ-7-(3-((ジメチルアミノ)スルホニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 7 と同様にして 6-シアノ-4-{4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ}キノリン-7-オールナトリウム塩(100mg) から表題化合物を 35mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.19-2.27(2H, m), 2.80(6H, s), 3.26-3.31(2H, m), 4.41(2H, t, J=6.4 Hz), 6.63(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8 Hz, J=7.6 Hz), 7.44-7.49(2H, m), 7.61(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.68(1H, br), 8.75(1H, d, J=5.2 Hz), 8.77(1H, s), 9.15(1H, br).

#### 実施例 140

N-(4-(6-シアノ-7-(3-((シクロプロピルアミノ)スルホニル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 7 と同様にして 6-シアノ-4-{4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ}キノリン-7-オールナトリウム塩(100mg) から表題化合物を 31mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.51-0.63(4H, m), 2.17-2.25(2H, m), 3.15-3.22(1H, m), 3.26-3.33(2H, m), 4.42(2H, t, J=6.0 Hz), 6.63(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.40(1H, dd, J=2.8 Hz, J=8.0 Hz), 7.44-7.48(2H, m), 7.56(1H, brd, J=2.8 Hz), 7.61(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63-8.66(1H, m), 8.75(1H, d, J=5.2 Hz), 8.77(1H, s), 9.11-9.13(1H, m).

#### 実施例 141

N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2-チアゾリル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート(6.93g)と 2-アミノチアゾール(2.75g)とをジメチルホルムアミド(70ml)に溶解し、ここにジイソプロピルエチルアミン(4.8ml)を加えて、90℃で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え

て析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 5.53g(収率 79%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.46 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.48 (5H, m), 7.54 (2H, d, J=6.8Hz), 7.72 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.73-8.78 (2H, m)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 1 4 1 - 1

フェニル N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) カーバメート

製造例 8 で合成した 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - アミノフェノキシ ) キノリン (9.45g) をジメチルホルムアミド (70ml) とピリジン (5.9ml) に溶解し窒素気流下で 0°C に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル (3.4ml) を加え、終夜で 2 時間攪拌した。この反応液に水を加えて析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフラン及びトルエン中でトリチュレーションして 6.93g(収率 56%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.36 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=5.3), 6.98-7.05 (2H, m), 7.17-7.47 (9H, m), 7.51-7.58 (3H, m), 8.67-8.71 (2H, m)

#### 実施例 1 4 2

N - [ 4 - ( 6 - シアノ - 7 - [ 3 - ( モルフォリン - 4 - イル ) プロポキシ ] - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ] - N' - ( 2 - チアゾリル )  
ウレア

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア (150mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、炭酸カリウム (150mg), 1 - クロロ - 3 - ( モルホリン - 4 - イル ) プロパン (70mg) を加え、60°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (20 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.94-2.04 (2H, m), 2.34-2.52 (6H, m),

3.54-3.61 (4H, m), 4.34 (2H, t, J=6.2Hz), 6.61 (1H, d, J=5.6Hz), 7.12 -7.20 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.21 -8.27 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m)

中間体は以下の方法で合成した。

#### 製造例 1 4 2 - 1

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア

実施例 1 4 1 で合成した N - ( 4 - ( 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア (5.53g) を TFA (55ml) に溶解し、ここにチオアニソール (5.5ml) を加えて 70°C で 6 時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却の後に減圧濃縮し、ここに重曹水とメタノールを加え、析出した結晶を濾過した。これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 3.63g (収率 80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.50 (1H, d, J=5.6Hz), 7.12 -7.19 (2H, m), 7.35 -7.45 (3H, m), 8.19 -8.27 (1H, m), 8.61 -8.66 (2H, m)

#### 実施例 1 4 3

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( ジエチルアミノ ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア

実施例 1 4 2 で合成した N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア (150mg) をジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解し、炭酸カリウム (150mg), 1 - クロロ - 3 - ( ジエチルアミノ ) プロパン (80mg) を加え、60°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (10 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.95 (6H, t, J=7.0Hz), 1.85 -1.96 (2H, m), 2.40-2.65 (6H, m), 4.32 (2H, t, J=6.0Hz), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 -7.20 (2H, m), 7.36 -7.48 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.20 -8.24 (1H, m), 8.73 -8.77 (2H,

m)

実施例 1 4 4

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル ) ウレア

製造例 1 0 で合成した 4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キノリン (100mg) とフェニル N - ( 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル ) カーバメート (81mg) とをトルエン (5ml) に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.88ml) を加えて 100°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に析出した結晶を濾過し、これを酢酸エチルとトルエン (1/1) の混合溶媒で洗浄し、表記化合物 (102 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.16 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.44 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.26 (2H, d, J=9.2Hz), 7.58 -7.64 (3H, m), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s) , 9.04 (1H, brs).

中間体は以下の方法で合成した。

製造例 1 4 4 - 1

N - ( 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル ) カーバメート

アルドリッチ社より購入した 5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール (1g) をテトラヒドロフラン (40ml) とピリジン (1.5ml) とに溶解し、窒素雰囲気下で 0°C に冷却した後、クロル炭酸フェニル (1.4ml) を加えた後、1.5 時間室温で攪拌した。ここに水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせて、水、飽和食塩水の順で洗浄の後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残さを酢酸エチルと n-ヘキサンから結晶化して表記化合物 (450mg、収率 20%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.27 (3H, s), 6.03 (1H, s), 7.16 -7.30 (3H, m), 7.37 -7.44 (2H, m), 7.81 (1H, brs)

実施例 1 4 5

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル ) ウレア

製造例 10 で合成した 4- (4-アミノフェノキシ) -6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) キノリン (100mg) とフェニル N- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) カーバメート (72mg) とをトルエン (5ml) に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.50ml) を加えて 2 時間加熱還流した。放冷後に析出した結晶を濾過し、これを酢酸エチルとトルエン (1/1) の混合溶媒で洗浄し、表記化合物 (120 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.36 (3H, s), 3.37 (3H, s) 3.75 -3.78 (2H, m), 4.37-4.43 (2H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.63 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s), 8.99 (1H, brs), 9.51 (1H, brs)

中間体は以下の方法で合成した。

#### 製造例 145-1

##### N- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) カーバメート

アルドリッチ社より購入した 3-アミノ-5-メチルイソキサゾール (1.00g) をテトラヒドロフラン (20ml) とピリジン (1.5ml) とに溶解し、窒素雰囲気下で 0°C に冷却した後にクロル炭酸フェニル (1.4ml) を加えた後、2 時間室温で攪拌した。ここに水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせて、水、飽和食塩水の順で洗浄の後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残さをジエチルエーテルと n-ヘキサンでトリチュレーションして表記化合物 (1.54g) (収率 68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.42 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.15 -7.30 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 8.18 (1H, brs)

#### 実施例 146

##### N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'- (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル) ウレア

実施例 25 の方法と同様にしてフェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) カーバメート (65mg) から表記化合物 (64mg) を得た。



<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.38-2.45 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=5.2), 6.77 (1H, d, J=8.4Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, brs), 7.36-7.42 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.23-8.29 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 8.73-8.76 (2H, m), 8.92-8.94 (1H, m), 9.97 (1H, brs)

#### 実施例 1 4 7

#### 4 - ( 4 - ( アニリノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 3 7 で合成した N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - フェニルウレア (100mg) をジメチルスルホキサシド (3ml) に 80°C で溶解し、ここに 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて 2 時間加熱攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で中和の後析出した結晶を濾取した後に、エタノールで洗浄して表記化合物 (60mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=6.0Hz), 6.96 (1H, t, J=7.6Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=7.6Hz), 7.52 (1H, s), 7.59-7.62 (2H, m), 7.76 (1H, brs), 7.87 (1H, brs), 8.69-8.73 (2H, m), 8.76 (1H, brs), 8.90 (1H, brs)

#### 実施例 1 4 8

#### 4 - ( 4 - ( アニリノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 6 5 . で合成した N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N' - フェニルウレア (95mg) から実施例 1 4 7 と同様にして表記化合物 (54mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.35 (3H, s), 3.75-3.81 (2H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2), 6.96 (1H, t, J=7.6), 7.21-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, brs), 7.82 (1H, brs), 8.65 (1H, d, J=5.2), 8.77-8.79 (2H, m), 8.91 (1H, brs)

#### 実施例 1 4 9

#### 4 - ( 4 - ( ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) カルボニル ) アミノ - 3 - フルオロ

フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 66 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (100mg) から実施例 147 と同様にして表記化合物 (35mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 -7.17 (2H, m), 7.28 -7.43 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.81 (2H, brs), 8.08-8.16 (1H, m), 8.28-8.29 (1H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2), 8.76 (1H, s), 9.00 -9.09 (2H, m)

実施例 150

4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 100 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (58mg) から実施例 147 と同様にして表記化合物 (25mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 3.78 -3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 -7.17 (3H, m), 7.36 -7.50 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.82 (2H, brs), 8.19 -8.26 (1H, m), 8.64-8.69 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9.13-9.15 (1H, m)

実施例 151

7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - (4 - ((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 25 で合成した N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ウレア (100mg) から実施例 147 と同様にして表記化合物 (18mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.34 (3H, s), 3.78 -3.81 (2H, m),

4.39-4.42 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=3.6Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.82 (1H, brs), 8.21-8.25 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.06 (1H, brs)

#### 実施例 1 5 2

#### 4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 0 と同様の方法で 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン(50mg)から表記化合物(25mg)を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 4.02 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, brs), 7.85 (1H, brs), 8.18-8.26 (1H, m), 8.61-8.68 (3H, m), 9.09-9.12 (1H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 1 5 2-1

#### 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド

製造例 2 4 に記載の 7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル(2g) にグリセロール(20ml) と KOH 水酸化カリウム(3.0g) を加えて、160℃で 3 時間加熱攪拌し、水(40ml)を加えて 80℃でさらに 30 分間加熱した。放冷後 2 N 塩酸で酸性とし、析出した不要物を濾取し、これを水で洗浄した後に減圧乾燥して表記化合物(1.6g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 4.87 (3H, s), 6.14 (1H, d, J=6.0Hz), 7.04 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=6.0), 8.40 (1H, s)

#### 製造例 1 5 2-2

#### 7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボニル クロリド

7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド(2.0g) に塩化チオニル(10ml) と少量の DMF ジメチルホルムアミドを加えて、2 時間加熱還流した。減圧濃縮後にトルエンで 2 回共沸して表記化合物(2.7g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.20 (3H, s), 7.80-7.90 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.90-9.00 (2H, m)

#### 製造例 1 5 2-3

##### 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド

7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボニル クロリド (2.7g) をテトラヒドロフラン(150ml)に溶解し、0°Cに冷却した。ここに 30%アンモニア水(5ml)を加え、室温で30分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表記化合物 (1.35g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.79 (1H, brs), 7.88 (1H, brs), 8.46-8.49 (1H, m), 8.78-8.82 (1H, m)

#### 製造例 1 5 2-4

##### 6-カルバモイル-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例7と同様にして7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド (1.23g) から表記化合物 (1.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.03 (3H, s), 6.96 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.25-7.30 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, brs), 7.84 (1H, brs), 8.25-8.32 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.80 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ )

#### 製造例 1 5 2-5

##### 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例10と同様にして6-カルバモイル-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (1.08g) から表記化合物(540mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.01 (3H, s), 5.19-5.23 (2H, m), 6.44 (1H, d,  $J=5.2$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.71 (1H, brs), 7.83 (1H, brs), 8.60-8.66 (2H, m)

#### 実施例 1 5 3

##### 1-(2-クロロ-4-{6-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニ

ル]— 7H—ピロロ [2, 3-d] ピリミジン—4—イルオキシ} フェニル)—3—シクロプロピルウレア

1—{2—クロロ—4—[6—[4—(2—ジエチルアミノエトキシ)—フェニル]—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ]—フェニル}—3—シクロプロピルウレア 40 mg (0.0601ミリモル) をテトラヒドロフラン 1 ml に溶かしテトラブチルアンモニウムフロリド(テトラヒドロフラン 1 M 溶液)を 0.5 ml (8.3 当量) 滴下して、2 時間リフラックスした。室温に戻して水 3 ml を加え、3 時間放置して、析出している結晶を濾取して水、及びエーテル—ヘキサン = 1 : 1 で洗い減圧乾燥して表題化合物 22 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):535(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.54(2H,m), 0.70-0.80(2H,m), 1.06(6H,t, J=7.8Hz) 2.55-2.70(5H,m), 2.88(2H,t, J=7.8Hz), 4.18(2H,t, J=7.8Hz), 7.01(1H, d, J=1.7Hz), 7.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(1H, d, J=2.5Hz), 7.27(1H, dd, J=8.8Hz, J'=2.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.5Hz), 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 8.01(1H, s), 8.24(1H, d, J=8.8Hz), 8.36(1H, s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

製造例 153-1

2—アミノ—5—(4—ベンジルオキシフェニル)—1H—ピロール—3—カルボン酸エチルエステル

2—アミノ—酢酸エチルエステル塩酸塩 50.7 g (Liebigs Ann.Chem., 1895(1977) に記載の公知化合物) にエタノール 700 ml を加え室温攪拌下、ナトリウムエトキシド 22.3 g (2—アミノ—酢酸エチルエステル塩酸塩に対して 1 当量) を加えて、窒素雰囲気下で、15 分間攪拌した。そこへ、1—(4—ベンジルオキシフェニル)—2—ブロモエタノン (Journal of Heterocyclic Chemistry vol.2, 310(1965)、及び Journal of Medicinal Chemistry vol.17, 55(1974) に記載の公知化合物) 49.9 g を加え、室温、窒素雰囲気下で 36 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固し表題化合物 56.7 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 (3H, t, J=7.3Hz), 4.10(2H, q, J=7.3Hz), 5.08(2H, s, ), 5.62(2H, s ), 6.30 (1H, d, J=2.2Hz), 6.95 (2H, d, J=7.9Hz), 7.28 -7.47 (7H, m), 10.67(1H, brs)

#### 製造例 1 5 3 - 2

#### 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オール

製造例 1 5 3 - 1 で合成した 2 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル 56.7 g にギ酸 84 ml、ホルムアミド 338 ml、ジメチルホルムアミド 169 ml を加え、140℃で 48 時間攪拌した後、室温で 24 時間放置した。析出している固体を濾取して、減圧乾燥後、表題化合物 41 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.12(2H, s), 6.78(1H, s), 7.03(2H, d, J=7.0Hz), 7.28-7.47(5H, m), 7.73(2H, d, J=7.0Hz), 7.82(1H, s ), 11.80(1H, brs), 12.20(1H, brs)

#### 製造例 1 5 3 - 3

#### 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

製造例 1 5 3 - 2 で合成した 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オール 20 g にオキシ塩化リン 200 ml を加え、140℃で 3 時間攪拌した後、室温にして反応系を濃縮した。残渣に氷水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフラン (5 : 1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄して、硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮乾固して表題化合物 12 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.18(2H, s), 6.97(1H, d, J=2.4Hz), 7.12(2H, d, J=7.5Hz), 7.30 - 7.50(5H, m), 7.94(2H, d, J=7.5Hz), 8.70(1H, s ), 12.90(1H, brs)

#### 製造例 1 5 3 - 4

#### 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロロ - 7 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

製造例 1 5 3 - 3 で合成した 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - クロ

ロー 7 H—ピロロ [2, 3-d] ピリミジン 2.46 g のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% dispersion, Aldrich) 0.381 g (1.3 当量) を加え室温で 40 分間攪拌した後、2- (クロロメトキシ) エチルトリメチルシラン 1.68 ml (1.3 当量) を加え、室温で終夜攪拌して水 20 ml、酢酸 1 ml を加え酢酸エチル—テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、表題化合物 2.83 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.10(9H, s), 0.84(2H, t, J=8.0Hz), 3.62(2H, t, J=8.0Hz), 5.20(2H, s), 5.61(2H, s), 6.81(1H, s), 7.19(2H, d, J=7.7Hz), 7.33-7.52(5H, m), 7.88(2H, d, J=7.7Hz), 8.70(1H, s)

#### 製造例 153-5

4- [6- (4-ベンジルオキシフェニル) -7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7 H—ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -2-クロロフェニルアミン

製造例 153-4 で合成した 6- (4-ベンジルオキシフェニル) -4-クロロー 7- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -7 H—ピロロ [2, 3-d] ピリミジンにジメチルスルホキシド 12 ml を加え、攪拌下、水素化ナトリウム (60% dispersion, Aldrich) 141 mg (1.5 当量)、4-アミノ-3-クロロフェノール 507 mg (1.5 当量) を加え、室温にて 10 分間攪拌後、135-140 °C で 4 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル—テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル) に付し、表題化合物 1.20 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.90(9H, s), 0.85(2H, t, J=8.0Hz), 3.61(2H, t, J=8.0Hz), 5.18(2H, s), 5.34(2H, s), 5.59(2H, s), 6.64(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 6.95-6.99(1H, m), 7.15-7.20(3H, m), 7.30-7.55(5H, m), 7.71(2H, d, J=8.0Hz), 8.41(1H, d, J=1.4Hz)

#### 製造例 153-6

1 - { 4 - [ 6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 7 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3 - 5 で合成した 4 - [ 6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 7 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 2 - クロロフェニルアミン 3 3 4 m g をジメチルホルムアミド 4 m l に溶かし、ピリジン 0 . 0 6 6 m l ( 1 . 4 当量 )、クロロ炭酸フェニル 0 . 1 0 2 m l ( 1 . 4 当量 )、を加え室温で、2 . 5 時間攪拌した後、シクロプロピルアミン 0 . 0 9 m l ( 2 . 2 当量 ) を加え終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、表題化合物 3 3 0 m g を得た。

MS Spectrum(ESI): 6 5 6(M+1), 678(M+23),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=7.8Hz), 2.43-2.62(1H, m), 3.62(2H, t, J=7.8Hz), 5.20(2H, s), 5.60(2H, s), 6.75(1H, s), 7.15 -7.53 (9H, m), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, s), 7.93(1H, s), 8.18(1H, d, J=9.0Hz), 8.41(1H, d, J=1.8Hz)

#### 製造例 1 5 3 - 7

1 - { 2 - クロロ - 4 - [ 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 7 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 2 - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3 - 6 で合成した 1 - { 4 - [ 6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 7 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 2 6 0 m g をエタノール 1 0 m l、テトラヒドロフラン 5 m l に溶かし、酸化白金 1 0 0 m g を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜攪拌した後、セライト濾過して、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、表題化合物 1 6 0 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.63-0.70(2H, m),



0.86(2H,t, J=8.1Hz), 2.53-2.62(1H,m), 3.62(2H,t, J=8.1Hz), 5.58(2H, s, ), 6.67(1H, s, ), 6.90(2H, d, J=8.2Hz), 7.13 -7.22 (2H, m), 7.43 -7.47(1H, m), 7.60(2H, d, J=8.2Hz), 7.93(1H, s), 8.17(1H, d, J=9.1Hz), 8.40(1H, s), 9.38(1H,brs)

#### 製造例 1 5 3 - 8

1 - { 2 - クロロ - 4 - [ 6 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - フェニル ] - 7 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ } - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3 - 7 で合成した 1 - { 2 - クロロ - 4 - [ 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - ( 2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 2 - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 1 1 3 m g をジメチルホルムアミド 1 m l に溶かし 2 - クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 1 2 0 m g ( 3 . 5 当量)、炭酸カリウム 1 3 8 m g ( 5 当量) を加え、8 0 °C で 1 5 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン酢酸エチル) に付し、表題化合物 4 0 m g を得た。

MS Spectrum(ESI):665(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.40-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.87(2H,t, J=8.9Hz), 0.99(6H,t, J=8.0Hz) 2.52 -2.62(5H,m), 2.80(2H,t, J=8.0Hz), 3.62(2H,t, J=8.9Hz), 4.10(2H,t, J=8.0Hz), 5.60(2H, s, ), 6.72(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.1Hz), 7.17(1H, d, J=3.2Hz), 7.21(1H, dd, J= 3.2, 8.4Hz), 7.46(1H, d, J=3.2Hz), 7.71(2H, d, J=8.1Hz), 7.94(1H, s, ), 8.18(1H, d, J=8.4Hz), 8.40(1H, s, )

#### 実施例 1 5 4

1 - ( 2 - クロロ - 4 - { 6 - [ 4 - ( 2 - ( 1 - ピロリジノ ) エトキシ ) - フェニル ] - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ } フェニル ) - 3 - シクロプロピルウレア

1- {2-クロロ-4-[6-[4-(2-ピロリジノエトキシ)-フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 25 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 13 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):533(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.45(2H,m), 0.60-0.70(2H,m), 1.65-1.72(4H,m), 2.47-2.60(5H,m, covered by DMSO peak), 2.70(2H,t, J=7.6Hz), 4.12(2H,t, J=7.6Hz), 6.82(1H, s), 7.02(2H, d, J=8.5Hz), 7.13(1H, d, J=2.6Hz), 7.17(1H, dd, J=2.6, 8.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.6Hz), 7.87(2H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, s), 8.14(1H, d, J=8.5Hz), 8.26(1H, s), 12.59(1H, brs)

#### 製造例 154-1

1- {2-クロロ-4-[6-[4-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-シクロプロピルウレア

製造例 153-7 で合成した 1- {2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 86 mg から 1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 104 mg、炭酸カリウム 126 mg を用い製造例 153-8 と同様の方法により表題化合物 27 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):663(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.40-0.44(2H,m), 0.61-0.69(2H,m), 0.85(2H,t, J=8.0Hz), 1.61-1.76(4H,m), 2.44-2.61(5H,m, covered by DMSO peak), 2.86(2H,t, J=8.0Hz), 3.61(2H,t, J=8.0Hz), 4.13(2H,t, J=8.0Hz), 5.79(2H, s), 6.72(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(1H, d, J=8.7Hz), 7.20(1H, dd, J= 2.5, 8.7Hz), 7.44(1H, d, J=2.5Hz), 7.71(2H, d, J=8.7Hz), 7.93(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.7Hz), 8.39(1H, s)

#### 実施例 155

1-(2-クロロ-4-{6-[4-(2-(1-ピロリジノ)プロポキシ)フ

フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)-3-シクロプロピルウレア

1- {2-クロロ-4- [6- [4- (2- (1-ピロリジノ) プロポキシ) フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル}-3-シクロプロピルウレア  
28mgから実施例153と同様の方法で表題化合物11mgを得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

#### 製造例155-1

1- {2-クロロ-4- [6- [4- (3- (1-ピロリジノ) プロポキシ) フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル}-3-シクロプロピルウレア

製造例153-7で合成した1- {2-クロロ-4- [6- (4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア96mgから1-(3-クロロプロピル)ピロリジン146mg、炭酸カリウム150mg、ヨウ化カリウム15mgを用い製造例153-8と同様の方法により表題化合物28mgを得た。

MS Spectrum(ESI):677(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.39-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=8.0Hz), 1.63-1.73(4H, m), 1.88-1.96(2H, m), 2.40-2.62(7H, m, covered by DMSO peak), 3.61(2H, t, J=8.1Hz), 4.09(2H, t, J=6.6Hz), 5.60(2H, s), 6.72(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.9Hz), 7.16(1H, d, J=2.6Hz), 7.21(1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.46(1H, d, J=2.6Hz), 7.71(2H, d, J=8.9Hz), 7.95(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.9Hz), 8.40(1H, s)

#### 実施例156

1- {2-クロロ-4- [6- [4- ((2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル}-3-シクロプロピルウレア

1- {2-クロロ-4- [6- [4- ((2S)-2-ヒドロキシ-3-ジエ

チルアミノプロポキシ) フェニル]— 7— (2—トリメチルシラニルエトキシメチル)— 7H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン— 4—イルオキシ] フェニル}— 3—シクロプロピルウレア 22 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 11 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):565(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.96(6H,t, J=6.6Hz) 2.45-2.63(7H,m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10(3H,m), 6.93(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, dd, J= 2.2, 8.6Hz), 7.43(1H, d, J=2.2Hz), 7.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.93(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.6Hz), 8.28(1H, s), 12.60(1H, brs)

#### 製造例 156-1

1— {2—クロロ— 4— [6— [4— ((2S)— 2—ヒドロキシ— 3—ジエチルアミノプロポキシ) フェニル] — 7— (2—トリメチルシラニルエトキシメチル)— 7H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン— 4—イルオキシ] フェニル} — 3—シクロプロピルウレア

製造例 153-7 で合成した 1— {2—クロロ— 4— [6— (4—ヒドロキシフェニル)— 7— (2—トリメチルシラニルエトキシメチル)— 7H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン— 4—イルオキシ] — 2—フェニル} — 3—シクロプロピルウレア 75 mg をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし p—トルエンスルホン酸 (2S)— (+)—グリシジルエステル 91 mg (3 当量)、炭酸カリウム 92 mg (5 当量) を加え、75 °C で 8 時間攪拌した。その後室温に戻して、反応系を桐山濾過して、濾液にジエチルアミン 0.1 ml を加え、70 °C で 8 時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチル—テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル) に付し、表題化合物 24 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):695(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.39-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.86(2H,t, J=8.3Hz), 0.97(6H,t, J=7.0Hz), 2.38-2.60(7H,m), 3.61(2H,t, J=8.3Hz), 3.83-4.11(3H,m), 4.82(1H, brs), 5.59(2H, s), 6.73(1H, s), 7.08(2H,

d, J=8.5Hz), 7.18(1H, d, J=2.7Hz), 7.21(1H, dd, J=2.7, 8.5Hz), 7.45(1H, d, J=2.7Hz), 7.71(2H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, s),

#### 実施例 1 5 7

1 - {2-クロロ-4-[6-[4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル} - 3-シクロプロピルウレア

1 - {2-クロロ-4-[6-[4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル} - 3-シクロプロピルウレア 22 mg から実施例 1 5 3 と同様の方法で表題化合物 11 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):565(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.47(2H,m), 0.63-0.70(2H,m), 0.96(6H,t, J=6.6Hz) 2.45-2.63(7H,m, covered by DMSO peak), 3.80-4.10(3H,m), 6.93(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.16(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.43(1H, d, J=2.2Hz), 7.89(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.6Hz), 8.28(1H, s) 12.60(1H, brs)

#### 製造例 1 5 7 - 1

1 - {2-クロロ-4-[6-[4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル} - 3-シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3 - 9 と同様の方法により、1 - {2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル} - 3-シクロプロピルウレア 127 mg から p-トルエンスルホン酸 (2R)-(-)-グリシジルエステル 154 mg、炭酸カリウム 155 mg、ジエチルアミン 0.

1.5 ml を用いて表題化合物 62 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):695(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.39-0.47(2H, m), 0.63-0.70(2H, m), 0.86(2H, t, J=8.3Hz), 0.97(6H, t, J=7.0Hz) 2.38 -2.60(7H, m, covered by DMSO peak), 3.61(2H, t, J=8.3Hz), 3.83 -4.11(3H, m), 4.82(1H, brs), 5.60(2H, s), 6.73(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.5Hz), 7.16(1H, d, J=2.7Hz), 7.20(1H, dd, J=2.7, 8.5Hz), 7.45(1H, d, J=2.7Hz), 7.71(2H, d, J=8.5Hz), 7.94(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, s)

#### 実施例 158

1 - (2-クロロ-4- {6 - [4 - ((2S) - 2-ヒドロキシ-3-ピロリジンプロポキシ) フェニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル} - 3-シクロプロピルウレア

1 - {2-クロロ-4- [6 - [4 - (2-ヒドロキシ-3-ピロリジンプロポキシ) フェニル] - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル} - 3-シクロプロピルウレア 30 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 14 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):563(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.47(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 1.62-1.74(4H, m), 2.40-2.70(7H, m, covered by DMSO peak), 3.88 -4.10(3H, m), 4.92(1H, brs) 6.94(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=2.4Hz), 7.20(1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.44(1H, d, J=2.4Hz), 7.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, s), 8.16(1H, d, J=8.6Hz), 8.28(1H, s) 12.60(1H, brs)

#### 製造例 158-1

1 - {2-クロロ-4- [6 - [4 - (2S) - 2-ヒドロキシ-3-ピロリジンプロポキシ) フェニル] - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル} - 3-シクロプロピルウレア

製造例 153-9 と同様の方法により、1 - {2-クロロ-4- [6 - (4-

ヒドロキシフェニル) - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H  
 -ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - 2-フェニル} - 3-  
 シクロプロピルウレア 81 mg から p-トルエンスルホン酸 (2 S) - (+) -  
 グリシジルエステル 98 mg、炭酸カリウム 99 mg ピロリジン 0.1 ml を用  
 いて表題化合物 30 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 693(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.70(2H, m),  
 0.87(2H, t, J=8.4Hz), 1.62-1.72(4H, m), 2.40-2.68(7H, m, covered by DMSO peak),  
 3.62(2H, t, J=8.4Hz), 3.90-4.10(3H, m), 4.92(1H, brs), 5.60(2H, s, ), 6.72(1H,  
 s, ), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.17(1H, d, J=2.4Hz), 7.21(1H, dd, J= 2.4, 8.8Hz),  
 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.8Hz),  
 8.41(1H, s)

#### 実施例 159

1 - (2-クロロ-4- {6 - [4 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-3-ピロリ  
 ジンノプロポキシ) フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-  
 イルオキシ] フェニル} - 3-シクロプロピルウレア

1 - {2-クロロ-4- [6 - [4 - (2-ヒドロキシ-3-ピロリジンノプロ  
 ポキシ) フェニル] - 7 - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H -  
 ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} - 3-シクロプ  
 ロピルウレア 70 mg から実施例 153 と同様の方法で表題化合物 24 mg を得  
 た。

MS Spectrum(ESI): 563(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.40-0.47(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 1.73-1.87(4H, m),  
 2.49-2.60(7H, m, covered by DMSO peak), 3.94-4.19(3H, m), 4.92(1H, brs)  
 6.94(1H, d, J=1.2Hz), 7.06(2H, d, J=8.6Hz), 7.15-7.22(2H, m), 7.43(1H, d,  
 J=2.4Hz), 7.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.96(1H, s), 8.17(1H, d, J=8.6Hz), 8.29(1H,  
 s) 12.61(1H, brs)

#### 製造例 159-1

1 - {2-クロロ-4- [6 - [4 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-3-ピロリ

ジノプロポキシ) フェニル]— 7— (2—トリメチルシラニルエトキシメチル)— 7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ] フェニル} —3—シクロプロピルウレア

製造例 1 5 3—9 と同様の方法により、1—{2—クロロ—4—[6—(4—ヒドロキシフェニル)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ] フェニル} —3—シクロプロピルウレア 1 2 8 m g から p—トルエンスルホン酸 (2 R)—(—)—グリシジルエステル 1 5 5 m g、炭酸カリウム 1 5 6 m g ピロリジン 0. 1 3 m l を用いて表題化合物 7 2 m g を得た。

MS Spectrum(ESI):693(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.40-0.46(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 0.87(2H, t, J=8.4Hz), 1.62-1.72(4H, m), 2.40-2.68(7H, m, covered by DMSO peak), 3.61(2H, t, J=8.4Hz), 3.90-4.10(3H, m), 4.92(1H, brs, ), 5.60(2H, s, ), 6.72(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, d, J=2.4Hz), 7.20(1H, dd, J= 2.4, 8.8Hz), 7.45(1H, d, J=2.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.95(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.40(1H, s)

#### 実施例 1 6 0

1—(2—クロロ—4—{6—[4—(2—ジエチルアミノプロポキシ) フェニル]— 7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ} フェニル)—3—シクロプロピルウレア

1—{2—クロロ—4—[6—[4—(2—ジエチルアミノプロポキシ) フェニル]— 7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—4—イルオキシ] フェニル} —3—シクロプロピルウレア 1 7 m g から実施例 1 5 3 と同様の方法で表題化合物 2 m g を得た。

MS Spectrum(ESI):549(M+1),

#### 製造例 1 6 0—1

4—[4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7 H—ピロロ [2, 3—d] ピリミジン—6—イル] フェノール



製造例 153-5 により合成した 4-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-クロロフェニルアミン 255 mg をエタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 3 ml に溶かし、酸化白金 100 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜攪拌した後、セライト濾過して濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 105 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.83(2H, t, J=7.8Hz), 3.52(2H, t, J=7.8Hz), 5.33(2H, s), 5.54(2H, s), 6.55(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.8Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 6.94(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.17(1H, d, J=2.4Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 8.35(1H, s), 9.84(1H, brs)

#### 製造例 160-2

2-クロロ-4-[6-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニルアミン

製造例 160-1 で合成した 4-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェノール 47 mg をジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶かし（3-クロロプロピル）ジエチルアミン塩酸塩 56 mg（3.1 当量）、炭酸カリウム 94 mg（7 当量）を加え、80℃で 24 時間攪拌した。その後室温に戻して水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン 5:1 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 49 mg を得た。

Ms Spectrum(ESI): 596(M+1),

#### 製造例 160-3

1-{2-クロロ-4-[6-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-シクロプロピルウレア

製造例 160-2 により合成した 2-クロロ-4-[6-[4-(3-ジエチル

ルアミノプロポキシ)フェニル]—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]フェニルアミンをジメチルスルホキシド0.6mlに溶かし、シクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル23mgを加え、80℃で1.5時間攪拌した。さらにシクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル75mgを加え100℃で5時間攪拌した後、再び同試薬を70mg加え、終夜攪拌した。室温に戻して水を加え酢酸エチル—テトラヒドロフラン5:1混合溶媒にて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン—酢酸エチル)に付し、表題化合物18mgを得た。

MS Spectrum(ESI):679(M+1),

#### 実施例 161

1—(4—フルオロフェニル)—3—[4—(6—フェニル—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルスルファニル)チアゾール—5—イルウレア

4—(5—ニトロチアゾール—2—イルスルファニル)—6—フェニル—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジンに鉄粉323mg, エタノール12ml、水2.4mlを加え80℃にて10分間攪拌し室温に戻した後、炭酸カリウム7.5mlを加え、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して310mgの固体を得た。この固体をテトラヒドロフラン10ml、トルエン10ml、アセトニトリル10mlにリフラックス下で溶解し、4—フルオロフェニルイソシアネート0.1mlを加えて、2時間攪拌した。室温に戻して反応系を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、乾燥して表題化合物33mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.71(1H, s), 7.12(2H, m), 7.36–7.52(5H, m), 7.62(1H, s), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 8.55(1H, s), 9.12(1H, s), 10.24(1H, s), 12.82(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 161-1

6—フェニル—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—チオール

W097/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オール 2.45 g に 5 硫化リン 6.19 g、炭酸水素ナトリウム 6.24 g、ジグリム 25 ml を加え、80℃にて1時間攪拌した後、さらに 5-硫化リン 3 g、炭酸水素ナトリウム 3 g を加え1時間攪拌した。その後再び、5 硫化リン 3 g、炭酸水素ナトリウム 3 g を加え1時間攪拌した。室温に戻し、水を加え10分間攪拌し、析出した結晶を濾取して水で洗い、乾燥して表題化合物 2.5 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.05 (1H, d, J=2.1Hz), 7.32 (1H, t, J=7.9Hz), 7.43 (2H, t, J=7.9Hz), 7.88 (2H, d, J=7.9Hz), 8.05 (1H, s), 12.68 (1H, brs), 13.36 (1H, brs)

#### 製造例 161-2

#### 4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)-6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-チオールに 2-ブromo-5-ニトロチアゾール 1.06 g、ジメチルホルムアミド 15 ml を加え室温にて3時間攪拌した後、ピリジン 0.45 ml を加え終夜攪拌した。水を加え、析出している結晶を濾取、風乾、減圧乾燥し表題化合物 1.20 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.26 (1H, J=2.4Hz), 7.36-7.54 (3H, m), 8.01 (2H, d, J=7.8Hz), 8.90 (1H, s), 8.94 (1H, s), 13.11 (1H, brs),

#### 実施例 162

#### 1-[5-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルスルファニル)-3-チアゾール-2-イルウレア

5-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルスルファニル)-2-チオフィニルアミン 354 mg に 2-チアゾイルカルバミン酸フェニルエステル 265 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml を加え、80℃にて2時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて分液抽出し有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、乾燥して得られた固体をエーテルにて洗浄し表題化合物 170 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.55 (1H, brs), 6.94 (1H, d, J=4.2Hz), 7.05 (1H, d,

J=1.9Hz), 7.26(1H, d, J=4.2Hz), 7.28 -7.50(4H, m), 7.82 -7.90(3H, m), 8.49(1H, s), 10.42(1H, brs), 12.54(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 1 6 2 - 1

4 - ( 5 - ニトロ - 2 - チオフィニルスルファニル ) - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン

製造例 1 6 1 - 1 により合成した 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - チオールに 2 - ブロモ - 5 - ニトロチオフエン 1 . 0 5 g に炭酸カリウム 0 . 9 5 g、ジメチルホルムアミド 1 5 m l を加え室温にて終夜撹拌した後水を加え、析出している結晶を濾取、風乾、減圧乾燥し表題化合物 1 . 3 0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.08(1H, s), 7.40 (1H, t, J=8.0Hz), 7.48 (2H, t, J=8.0Hz), 7.56 (1H, d, J=4.1Hz), 7.98 (2H, d, J=8.0Hz), 8.16 (1H, d, J=4.1Hz), 8.70(1H, s), 12.68(1H, brs)

#### 製造例 1 6 2 - 2

5 - ( 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルスルファニル ) - チオフエン - 2 - イルアミン

製造例 1 6 2 - 1 により合成した 4 - ( 5 - ニトロ - 2 - チオフィニルスルファニル ) - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンに鉄粉 5 4 3 m g、塩化アンモニウム 1 . 0 6 g、ジメチルホルムアミド 1 0 m l、エタノール 2 0 m l、水 5 m l を加え 9 0 °C にて 2 間撹拌しテトラヒドロフラン 3 0 m l を加え、室温に戻した後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して 4 3 5 m g の表題化合物を得た。

MS Spectrum(ESI):325(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.98 (1H, d, J=4.2Hz), 6.24(2H, s), 6.27 (1H, d, J=2.0Hz), 7.00 (1H, d, J=4.2Hz), 7.30 -7.50(3H, m), 7.80 (2H, d, J=7.6Hz), 8.46(1H, s), 12.63(1H, brs)

#### 実施例 1 6 3

4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- (4-アミノフェノキシ) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル 90 mg をトルエン 3 ml、アセトニトリル 1 ml に 110 °C で溶解させ、4-フルオロフェニルイソシアネート 16.6  $\mu$ l を加え 1 時間リフラックス下に攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 110 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.31(3H, t, J=7.9 Hz), 4.32(2H, q, J=7.9 Hz), 7.07-7.54(9H, m), 8.42(1H, s), 8.72(1H, s), 8.76(1H, s), 13.03(1H, brs)

中間体は以下の様に合成した。

製造例 163-1

4- (4-ニトロフェノキシ) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル

W09702266(A1) に記載の 4-クロロエトキシカルボニル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン 577 mg に 4-ニトロフェノール 390 mg、炭酸カリウム 703 mg、ジメチルホルムアミド 8.7 ml を加え 120 °C にて 14 時間攪拌した後、さらに 4-ニトロフェール 40 mg を加え 1.5 時間攪拌した。室温にした後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して得られた固体をエーテルで洗浄して表題化合物 520 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (3H, t, J=7.9 Hz), 4.35(2H, q, J=7.9 Hz), 7.28(1H, s), 7.56-7.64(2H, m), 8.30-8.38(2H, m), 8.46(1H, s), 13.21(1H, brs)

製造例 163-2

4- (4-アミノフェノキシ) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- (4-ニトロフェノキシ) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルに、鉄粉 110 mg、塩化アンモニウム 220 mg、エタノール 10 ml、水 2 ml を加え 80-85 °C にて 2.5 時間攪拌した。室温

に戻した後テトラヒドロフラン 20 ml を加え、5 分間攪拌後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル 100 ml、水 50 ml を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 90 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.31(3H, t, J=7.9 Hz), 4.31(2H, q, J=7.9 Hz), 5.10(2H, s), 6.56-6.62(2H, m), 6.86-9.92(3H, m), 8.40(1H, s), 12.98(1H, brs)

#### 実施例 164

#### 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸

実施例 163 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル 75 mg にエタノール 7 ml、水 7 ml、水酸化リチウム 1 水和物 31 mg を加えて 40-45 °C で 24 時間攪拌した後、2 N-HCl にて中和、濃縮乾固して 40 mg の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.83(1H, s), 7.06-7.16(2H, m), 7.19(2H, m), 7.44-7.48(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.0 Hz), 8.39(1H, s), 8.72(1H, s), 8.76(1H, s), 12.88(1H, br s)

#### 実施例 165

#### 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 (3-ジエチルアミノプロピル) アミド

実施例 164 で合成した 4- {4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] フェノキシ} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 12 mg にジメチルホルムアミド 1 ml、トリエチルアミン 47 μl、ジフェニルホスホリルアジド 18.5 μl、1-メチルピペラジン 8.2 μl を加え、室温で終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) に付し、表題化合物 27 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.18(3H, s), 2.28-2.48(4H, m), 3.58-3.70(4H, m),

6.56(1H, s), 7.06-7.56(8H, m), 8.36(1H, d, J=1.7 Hz), 8.78(1H, s), 8.84(1H, s), 12.67(1H, brs)

#### 実施例 166

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェノキシ } - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - ジエチルアミノプロピル ) アミド

製造例 164 で合成した 4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェノキシ } - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 12 mg にジメチルホルムアミド 0.8 ml、トリエチルアミン 21  $\mu$ l、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 9.5  $\mu$ l、4 - ( 3 - アミノプロピル ) モルホリン 6.5  $\mu$ l を加え、室温で 2 日間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 9 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):534(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.62-1.74(2H, m), 2.20-2.42(6H, m), 2.88-2.98(2H, m), 3.46-3.62(4H, m), 7.06-7.56(9H, m), 8.34(1H, s), 8.84-8.90(2H, m), 12.68(1H, brs)

#### 実施例 167

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ 4 - ( 6 - ヒドロキシメチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] ウレア

実施例 163 で合成した 4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ] フェノキシ } - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル 55 mg にテトラヒドロフラン 9 ml を加え、攪拌下、室温でリチウムアルミニウムヒドリド 25 mg を加えて 2 日間攪拌した。その後水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、有機層をセライト濾過、濃縮乾固して表題化合物 35 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):394(M+1),416(M+23)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.55(2H, d, J=6.7 Hz), 5.32(1H, t, J=6.7

Hz), 6.84(1H, s), 7.06-7.55(8H, m), 8.22(1H, s), 8.74(1H, s), 8.76(1H, s), 12.11(1H, brs)

#### 実施例 168

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ヒドロキシメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア 18 mg にクロロホルム 3 ml、二酸化マンガン 50 mg を加えて室温で終夜撹拌した。反応系にテトライドロフラン、酢酸エチルを加え、セライト濾過、濃縮乾固して表題化合物 16 mg を得る。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.82(1H, s), 7.03-7.60(8H, m), 8.46(1H, s), 8.71(1H, s), 8.75(1H, s), 9.86(1H, s), 13.08(1H, brs)

#### 実施例 169

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 168 で合成した 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレアにテトラヒドロフラン 0.5 ml、モルホリン 10 μl、トリアセトキシボロヒドリド 26 mg を加えて室温で終夜撹拌した。反応系にテトライドロフラン-酢酸エチル混合溶媒で分液抽出して、無水硫酸ナトリウムにより乾燥、濃縮乾固して表題化合物 5 mg を得る。

MS Spectrum(ESI): 463(M+1)

#### 実施例 170

1-(4-フルオロフェニル)-3-{4-[6-(4-メチル-1-ピペラジルメチル)-1-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 168 で合成した 1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレアにテトライドロフラン 0.4 ml、1-メチルピペラジン 11 μl、トリ



アセトキシボロヒドリド 23 mg を加えて室温で終夜攪拌した。反応系にテトラヒドロフラン-酢酸エチル混合溶媒で分液抽出して、無水硫酸ナトリウムにより乾燥、濃縮乾固して表題化合物 5 mg を得る。

MS Spectrum(ESI):476(M+1)

#### 実施例 171

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 40 mg をトルエン 4.5 ml、アセトニトリル 4.5 ml に 110°C で溶解させ、4-フルオロフェニルイソシアネート(16.6 μ)を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 37 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):440(M+1),462(M+23)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.02(1H, s), 7.06-7.52 (11H, m), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, s), 8.77 (1H, s), 8.79(1H, s), 12.68(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 171-1

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

WO97/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 4-クロロ-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 113 mg に 4-ニトロフェノール 123 mg、炭酸カリウム 136 mg、ジメチルホルムアミド 1.5 ml を加え 130°C-135°C にて 15 時間攪拌した後、さらに 4-ニトロフェール 60 mg、炭酸カリウム 75 mg を加え 6 時間攪拌した。室温にした後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 112 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.13(1H, s), 7.37 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.47 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.74-8.00(2H, m), 8.30-8.38 (3H, m), 12.82(1H, brs)

製造例 171-24-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 110mg に、鉄粉 110mg、塩化アンモニウム 220mg、エタノール 10ml、水 2ml を加え 80-85℃ にて 2.5 時間攪拌した。室温に戻した後、テトラヒドロフラン 20ml を加え、5 分間攪拌後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル 100ml、水 50ml を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して表題化合物 90mg を得た。

MS spectrum(ESI) m/z 303(M + 1)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.04(2H, brs) 6.57-6.61(2H, m), 6.84-6.90(3H, m), 7.34 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.45 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.87 (2H, t, J=7.7 Hz), 8.26(1H, s) 12.61(1H, brs)

実施例 1721-(3-フルオロフェニル)-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 171 と同様の方法で、4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 36mg に 3-フルオロフェニルイソシアネート (14μ) を反応させて、表題化合物 24mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 440(M+1), 462(M+23)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.02(1H, s), 7.08-7.54 (11H, m), 7.94 (2H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, s), 8.88(1H, s), 9.00(1H, s), 12.68(1H, brs)

実施例 1731-シクロプロピル-3-[4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 40mg にシクロプロピルカルバミン酸フェニルエステル 30mg と、ジメチルスルホキシド 0.5ml を加え、80℃ で 4 時間攪拌した。

室温にした後、水を加え酢酸エチルにて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 6 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.30-0.40(2H, m), 0.55-0.65(2H, m), 2.43-2.57(1H, m, covered by DMSO peak), 6.20(1H, brs), 6.60(2H, d, J=8.90 Hz), 6.83(1H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.90 (2H, d, J=8.1Hz), 8.26(1H, d, J=0.4 Hz), 8.92(1H, brs, ), 12.60(1H, brs)

#### 実施例 1 7 4

1 - [ 4 - ( 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル オキシ ) フェニル ] - 3 - ( チアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - ( 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル オキシ ) フェニル アミン 5 2 0 m g に 2 - チアゾイルカルバミン酸フェニルエステル 4 9 2 m g を加え、8 0 °C で 4 時間攪拌した。析出した結晶を濾取して酢酸エチル、テトラヒドロフランにて洗浄し、表題化合物 2 7 5 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.03(1H, d, J=2.0Hz), 7.10(1H, d, J=3.0Hz), 7.18-7.50(7H, m), 7.54 (2H, d, J=8.7Hz), 7.74 (2H, d, J=8.0Hz), 8.29(1H, s, ), 9.10(1H, s, ), 12.69(1H, brs)

#### 実施例 1 7 5

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル オキシ ) フェニル ] ウレア

実施例 1 7 1 と同様の方法で 2 - フルオロ - 4 - ( 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル オキシ ) フェニル アミン 3 6 m g より表題化合物 2 6 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.05-7.18 (4H, m), 7.30-7.50 (6H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz), 8.21(1H, t, J=10.4Hz), 8.32(1H, s), 8.55(1H, d, J=1.9Hz), 9.09(1H, s), 12.73(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 1 7 5 - 1

4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ ) - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン

W097/02266, PCT/EP96/02728 に記載の 4-クロロ-6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン 360 mg に 3-フルオロ-4-ニトロフェノール 328 mg、2, 6-ルチジン 0.22 ml、N-メチルピロリジン 0.9 ml を加え 130℃にて終夜攪拌した後、室温にして水を加え、析出した固体を濾取して水、ジエチルエーテルにて洗浄して、集めた固体を乾燥して表題化合物 112 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.14(1H, s), 7.34-7.44 (2H, m), 7.48 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.5 Hz, 11.8 Hz), 7.89(2H, d, J=7.8 Hz), 8.28(1H, t, J=8.5 Hz), 8.40(1H, d, J=1.3 Hz), 12.87(1H, brs)

#### 製造例 175-2

#### 4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

製造例 171-2 と同様の方法で、上記中間体合成法により合成した 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン 125 mg から表題化合物 118 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.10(2H, s), 6.78-7.04 (4H, m), 7.37 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.47(2H, t, J=7.9 Hz), 7.92(2H, d, J=7.9 Hz), 8.38(1H, s), 12.67(1H, brs)

#### 実施例 176

#### 1-(3-フルオロフェニル)-3-[2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

実施例 171 と同様の方法で 2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 33 mg より表題化合物 27 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.78(1H, dt, J=3.3, 9.5Hz), 7.06-7.52 (8H, m), 7.97 (2H, t, J=8.2Hz), 8.11(1H, t, J=9.5Hz), 8.42(1H, s), 8.62(1H, s), 8.62(1H, s), 9.28(1H, s), 12.73(1H, brs)

#### 実施例 177

#### 1-[2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 171 と同様の方法で 2-フルオロ-4-(6-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン 42 mg より表題化合物 27 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.06-7.16 (3H, m), 7.12-7.44 (3H, m), 7.47 (2H, t, J=8.1Hz), 7.96 (2H, d, J=8.1Hz), 8.12 (1H, t, J=9.1Hz), 8.32 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 10.78 (1H, brs), 12.73 (1H, brs)

#### 実施例 178

5-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]インドール-1-カルボン酸エチルアミド

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]インドール-1-カルボン酸エチルアミド 30 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml、チオアニソール 0.1 ml に溶かし、50-55℃で攪拌した。その後室温に戻して、飽和重曹水を加え、アルカリ性にして、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して、残渣にテトラヒドロフラン 1 ml と 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、5 分間室温で攪拌した。その後、1 規定塩酸で中和して、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5:1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物 5 mg を得た。

MS Spectrum(ESI): 468(M+55) ; (M+Na+MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.18 (3H, t, J=6.7Hz), 3.20-3.50 (2H, m, covered by H<sub>2</sub>O peak), 6.67 (1H, d, J=3.5Hz), 6.78 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.4Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J=2.2Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89 (1H, d, J=3.3Hz), 8.16-8.22 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=8.4Hz), 9.80 (1H, brs), 12.45 (1H, brs),

#### 実施例 179

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(1H-5-インドリルオキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニル

エトキシメチル) - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - インドール-1-カルボン酸エチルアミド 22 mg をテトラヒドロフラン 1.5 ml に溶かし、テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン 1 M 溶液を加え、2 時間リフラックスした。室温に戻して水を加え、析出した結晶を濾取してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物 2 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.17(2H, s), 6.40-6.43(1H, m), 6.80(1H, s), 6.93(1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50(8H, m), 7.83(2H, d, J=8.8Hz), 8.20(1H, s), 11.19(1H, brs), 12.51(1H, brs),

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 179-1

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(1H-5-インドリルオキシ)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン 190 mg にジメチルホルムアミド 1.9 ml、5-ヒドロキシインドール 108 mg、炭酸カリウム 112 mg、を加え、135-140℃で4時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン(5:1)混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物 90 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):563(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H, s), 0.87(2H, t, J=8.4Hz), 3.62(2H, t, J=8.4Hz) 5.19(2H, s), 5.59(2H, s), 6.42-6.46(1H, m), 6.65(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.4Hz), 6.97(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.50(8H, m), 7.70(2H, d, J=8.6Hz), 8.37(1H, d, J=1.7Hz), 11.21(1H, brs) .

#### 製造例 179-2

5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]イ

インドール-1-カルボン酸エチルアミド

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(1H-5-インドリルオキシ)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(81mg)をジメチルホルムアミド1mlに溶かし、水素化ナトリウム(60%ディスパーション)7mgを加え、5分間室温で攪拌した後、エチルカルバミン酸フェニルエステル31mgを加え、さらに2時間攪拌した。その後、水を加え酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物62mgを得た。

MS Spectrum(ESI):634(M+1),688(M+55) ; (M+Na+MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>)-0.09(9H, s), 0.87(3H, t, J=8.5Hz), 1.20(2H, t, J=6.7Hz), 3.10-3.70(4H, m, covered by H<sub>2</sub>O peak), 5.20(2H, s), 5.60(2H, s), 6.67(1H, s), 6.70(1H, d, J=3.8Hz), 7.12-7.20(3H, m), 7.30-7.52(6H, m), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.91(1H, d, J=3.8 Hz), 8.23(1H, t, J=5.9Hz), 8.29(1H, d, J=9.0Hz), 8.38(1H, s)

実施例 180N-[4-(2-シクロプロピル-3-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 25mg、ヨードメタン 13mg、炭酸カリウム 26mg、ジメチルホルムアミド 5ml を 70°C で 20 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し目的物 3mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.13-1.19(2H, m), 1.28-1.35(2H, m), 2.03-2.11(1H, m), 3.95(3H, s), 6.43(1H, d, J=5.6Hz), 6.95-7.04(4H, m), 7.26-7.35(4H, m), 8.19(1H, d, J=5.6Hz).

実施例 181

N – [ 4 – ( 2 – ブチルアミノピリジン – 4 – イル ) オキシフェニル ] – N' – ( 4 – フルオロフェニル ) ウレア

4 – ( 4 – アミノフェノキシ ) – 2 – ブチルアミノピリジン 54mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 34.5mg、テトラヒドロフラン 5ml を室温下 2.5 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1 ついで酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し残さを酢酸エチル–ヘキサンより固体化し、目的物 15mg を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.30 (2H, tq, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 1.44 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 3.16 (2H, q, J= 7.2Hz), 5.80 (1H, d, J= 2.0Hz), 6.09 (1H, ddd, J= 5.0Hz, 2.0Hz, 2.0Hz), 6.45 (1H, dd, J= 5.0Hz, 5.0Hz), 7.03–7.18 (4H, m), 7.43–7.55 (4H, m), 7.83 (1H, dd, J= 5.0Hz, 2.0Hz), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 181-1

4 – ( 4 – アミノフェノキシ ) – 2 – ブチルアミノピリジン

4 – ( 4 – アミノフェノキシ ) – 2 – ブチルアミノピリジン 80mg をテトラヒドロフラン 8ml に溶解し、室温攪拌下に水素化リチウムアルミニウム 67mg を加え、70°C で 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し目的物 54mg を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.40 (2H, tq, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 1.56 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 3.14 (2H, q, J= 7.2Hz), 5.82 (1H, d, J= 2.0Hz), 6.14 (1H, dd, J= 6.0Hz, 2.0Hz), 6.66–6.74 (2H, m), 6.86–6.94 (2H, m), 7.87 (1H, d, J= 6.0Hz).

実施例 182

N – ( 4 – フルオロフェニル ) – N' – { 4 – [ ( 7 – オキソ – 5, 6, 7, 8 –



テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-4-イル) オキシ] フェニル} ウレア

4-[(7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-4-イル) オキシ] アニリン 43mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 28mg、テトラヒドロフラン 5ml、ジメチルホルムアミド 2ml を室温下 30 分攪拌した。水を室温下で結晶が析出するまで滴下し、結晶を濾取し目的物 48mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.24 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.03-7.35 (4H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.94 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 8.74 (1H, s), 10.48 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 182-1

4-クロロ-3-ヨード-2-ピリジンアミン

公知化合物である tert-ブチル N-(4-クロロ-2-ピリジル) カルバメート 10g、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 16.6ml、テトラヒドロフラン 200ml の溶液を $-75^\circ\text{C}$ に冷却し、攪拌下に n-ブチルリチウム (2.6M solution in hexane) 42ml を 30 分間で滴下した。1時間 $-75^\circ\text{C}$ で攪拌した後、ヨウ素 28g をテトラヒドロフラン 28ml に溶解した溶液を 30 分間で滴下した。滴下終了後さらに 30 分 $-75^\circ\text{C}$ で攪拌した後室温に戻し、重硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を行った。溶媒を減圧留去し残さに 48% HBr 水 を加え  $100^\circ\text{C}$  で 5 分攪拌した。反応溶液に氷水及び 5N 水酸化ナトリウム水を加えて析出してくる固体を濾取した。淡黄色固体 7.4g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.50 (2H, bs), 6.72 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

製造例 182-2

3-ヨード-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン

4-クロロ-3-ヨード-2-ピリジンアミン 1.0g、p-ニトロフェノール

1.1g、ジイソプロピルエチルアミン 1.0ml、N-メチル-2-ピロリドン 2ml を 170℃で 17 時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチル、ヘキサンを加え固体化した。淡黄色結晶 540mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.22 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.37 (2H, brs), 7.19 (2H, d, J= 9.2Hz), 7.87 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.26 (2H, d, J= 9.2Hz).

#### 製造例 182-3

#### エチル (E) -3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ピリジル]-2-プロペノエート

3-ヨード-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン 500mg、エチルアクリレート 0.3ml、パラジウム(II)アセテート 30mg、トリブチルアミン 0.66ml、ジメチルホルムアルデヒド 5ml を 130℃で 20 分攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物 330mg を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.31 (3H, t, J= 7.2Hz), 4.25 (2H, q, J= 7.2Hz), 5.01 (2H, s), 6.18 (1H, d, J= 6.0Hz), 6.57 (1H, d, J= 16Hz), 7.12 -7.19 (2H, m), 7.73 (1H, d, J= 16Hz), 7.99 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.24 -8.32 (2H, m).

#### 製造例 182-4

#### 4-[(7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 8]ナフチリジン-4-イル)オキシ]アニリン

エチル (E) -3-[2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ピリジル]-2-プロペノエート 330mg、パラジウム炭素(10%, 含水)100mg、メタノール 5ml、テトラヒドロフラン 5ml を 1 気圧の水素気流下一晩攪拌した。パラジウ

ム炭素を濾去し、濾液を減圧留去したのち残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール＝5：1）にて精製し目的物 43mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, dd  $J=6.0\text{Hz}$ , 2.0 Hz), 6.58 (2H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2.0Hz), 6.79 (2H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2.0Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2.0Hz) , 10.38(1H, s).

### 実施例 1 8 3

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - {4 - [(7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} ウレア

N - (4 - フルオロフェニル) - N' - {4 - [(7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキシ] アニリン 30mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.016ml、ジメチルホルムアミド 6ml を 70°C で原料が消失するまで攪拌した。反応溶液を室温にした後、水を滴下し析出した固体を濾取した。淡褐色固体 22mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.35 (1H, d, 5.6Hz), 6.54 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.05 -7.20 (4H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 8.14 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s), 12.13 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

### 製造例 1 8 3 - 1

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート 350mg、2' - アセトナフトン 50mg、メタノール 80ml を攪拌下に 4 時間光照射し、析出した固体を濾取した。淡黄色固体 156mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.57 (1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 8.33 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 12.31(1H, s).

### 製造例 1 8 3 - 2

4 - [(7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 4 - イル) オキシ

シ] アニリン

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 7 - オキソー 7, 8 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン 156mg、鉄粉 300mg、塩化アンモニウム 600mg、ジメチルホルムアミド 2ml、エタノール 1ml、水 1ml を 100°C にて 20 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 4 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 30mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.19 (2H, brs), 6.29 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.51 (1H, d, J= 9.6Hz), 6.30 (2H, d, J= 8.0Hz), 6.87 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.12 (1H, d, J= 9.6Hz), 8.25 (1H, d, J= 5.6Hz), 12.10 (1H, s).

実施例 184

エチル (E) - 3 - [2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - 4 - (4 - [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - [(4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート 200mg、シクロプロパンカルボニルクロリド 58mg、トリエチルアミン 0.1ml、テトラヒドロフラン 4ml、ジメチルホルムアミド 1ml を室温下 20 分攪拌した。水少量を滴下し析出した固体を濾取した。微黄色固体 130mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.74 (4H, m), 1.21 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.88 -1.95 (1H, m), 4.14 (2H, q, J= 7.2Hz), 6.53 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.90 (1H, d, J= 16Hz), 7.07-7.19 (4H, m), 7.40 -7.48 (3H, m), 7.55 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.21 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.61 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 184 - 1

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート

エチル (E) - 3 - [2 - アミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 3 - ピリジル] - 2 - プロペノエート 350mg、鉄粉 700mg、塩化アンモニウム 1.4g、ジメチ

ルホルムアミド 7ml、エタノール 2ml、水 2ml を 100℃で 20 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 230mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 1.33 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, b rs), 4.26 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.87 (2H, bs), 6.02 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.70 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.87 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ).

#### 製造例 184-2

エチル (E) - 3 - [ 2 - アミノ - 4 - ( 4 - { [ ( 4 - フルオロアニリノ ) カルボニル ] アミノ } フェノキシ ) - 3 - ピリジル ] - 2 - プロペノエート

エチル (E) - 3 - [ 2 - アミノ - 4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 3 - ピリジル ] - 2 - プロペノエート 230mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.11ml、テトラヒドロフラン 6ml を室温で 30 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し白色固体 200mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.41 (2H, b rs), 6.62 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.04 - 7.14 (4H, m), 7.40 - 7.53 (4H, m), 7.72 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, s), 8.75 (1H, s).

#### 実施例 185

N - ( 4 - フルオロフェニル ) - N' - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] ウレア

4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イルオキシ ) アニリン 90mg を酢酸エチルに室温下溶解し、パラ-フルオロフェニルイソシアネート 0.05ml を滴下した。析出してくる白色結晶を濾取し目的物 65mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 6.21 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.08 - 7.18 (4H, m), 7.34 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.43 - 7.56 (4H, m), 8.06 (1H, d,

$J = 5.6\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 8.76 (1H, s), 11.72 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 185-1

##### 4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)-1-エチニル]-2-ピリジンアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-ヨード-2-ピリジンアミン 1.5g、(トリメチルシリル) アセチレン 1.5ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) 480mg、ヨウ化第一銅 80 mg、ジメチルホルムアミド 3ml、トリエチルアミン 3ml を 100°C で 35 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を行った。有機溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ、微褐色粉末の目的物 560mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 0.30 (9H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 6.67 (2H, b rs), 7.47 (2H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 8.52 (2H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ).

#### 製造例 185-2

##### 4-(4-ニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)-1-エチニル]-2-ピリジンアミン 560mg、ヨウ化第一銅 680mg、ジメチルホルムアミド 5ml を環流下 25 分攪拌した。不溶物を濾去した後、反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン:酢酸エチル=2:1ついで1:1)を行った。溶媒を減圧留去し淡黄色固体 84mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 6.14 (1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 8.27 (2H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 11.92 (1H, b rs).

#### 製造例 185-3

4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)アニリン

4-(4-ニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 84mg、鉄粉 160mg、塩化アンモニウム 320ml、ジメチルホルムアミド 4ml、エタノール 2ml、水 2ml を 100°C で 15 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 230mg を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 6.41 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.42 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.74 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.00 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.20 (1H, d, J=3.6Hz), 8.11 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.00 (1H, brs).

実施例 186N1-シクロプロピルカルボニル-N1-[3-(1-エチニル)-4-(4-[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

N-(4-{[2-アミノ-3-(1-エチニル)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 100mg、トリエチルアミン 0.12ml、テトラヒドロフラン 5ml の溶液に室温攪拌下でシクロプロパンカルボニルクロリド 57mg を加え、1.5 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(酢酸エチル)を行った。有機溶媒を減圧留去し残さにメタノールと水を加え固体化させ、白色粉末の目的物 15mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.97-1.03 (8H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 4.75 (1H, s), 6.74 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.08-7.20 (4H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.56 (2H, d, J= 8.8Hz), 8.35 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 186-13-(1-エチニル)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-[2-(1,1,1-トリメチルシリル)

－１－エチニル］－２－ピリジンアミン 560mg、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M solution in tetrahydrofuran) 1ml、テトラヒドロフラン 2ml を室温で 10 分攪拌した。塩化アンモニウム水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液をシリカゲルをしいたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで十分洗い、酢酸エチルを減圧留去し目的物 400mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 4.52 (1H, s), 6.23 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.46 (2H, b rs), 7.24 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.27 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

#### 製造例 186-2

4-(4-アミノフェノキシ)-3-(1-エチニル)-2-ピリジンアミン

3-(1-エチニル)-4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジンアミン 400mg、鉄粉 800mg、塩化アンモニウム 1.6g、ジメチルホルムアミド 3ml、エタノール 1ml、水 1ml を 100℃で 30 分攪拌した。セライト濾過し濾液に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 260mg を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 3.63 (1H, s), 3.64 (2H, b rs), 5.12 (2H, b rs), 5.95 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.69 (2H, dd,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, dd,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 製造例 186-3

N-(4-{[2-アミノ-3-(1-エチニル)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-3-(1-エチニル)-2-ピリジンアミン 260mg、パラ-フルオロフェニルイソシアネート 0.13ml、テトラヒドロフラン 5ml を室温下 20 時間攪拌した。反応溶液に水を加えテトラヒドロフランを留去し、ついで少量の酢酸エチルを加え析出した固体を濾取した。淡褐色固体 200mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 4.53 (1H, s), 5.80 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.22 (2H, b rs), 7.00-7.15 (4H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.76 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s).

#### 実施例 187



N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]インドール 260mg、水素化ナトリウム (60% in oil) 53mg、ジメチルホルムアミド 5ml の溶液に室温攪拌下でフェニル N-シクロプロピルカルバメート 120mg を加えた。10 分攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) で精製を行った。溶媒を減圧留去し残さを酢酸エチルに溶解し 1 N 水酸化ナトリウム水で 2 回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して目的物 20mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 1.24-1.34 (2H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.17 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.28 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.55-2.66 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 4.47 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.62(1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.64 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.61 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.12 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.25 -8.30 (2H, m), 10.40 (1H, s).

#### 実施例 188

N 1-(2-フルオロエチル)-5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(2-フルオロエチル)カルバメートを用いて実施例 188 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.24-1.35 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.88 (2H, t, J= 10.4Hz), 2.17 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.28 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.56-2.55 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55 (1H, q, J= 4.8Hz), 3.61 (1H, q, J= 4.8Hz), 4.48

(1H, d, J= 4.0Hz), 4.52 (1H, t, J= 4.8Hz), 4.64 (1H, t, J= 4.8Hz), 6.62 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.62 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.12 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.44 -8.49 (1H, m), 10.41 (1H, s).

#### 実施例 189

N 1-フェニル-5-[(2-{[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニルイソシアネートを用いて実施例 187と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.24-1.35 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.18 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.29 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.56 -2.66 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 4.48 (1H, d, J= 4.4Hz), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.10 -7.16 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.62 -7.67 (3H, m), 8.10-8.15 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.10 (1H, s), 10.42 (1H, s).

#### 実施例 190

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]インドールを用いて実施例 188と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.69-0.75 (2H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 2.64-2.72 (2H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 3.04 (2H, s), 3.38-3.49 (1H, m), 4.57 (1H, d, J= 4.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.68 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.15 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27-8.82 (2H, m), 9.85 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 190-1

5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピ

リジル) オキシ] インドール

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 2.0g、トリエチルアミン 2.3ml、テトラヒドロフラン 20ml の溶液中に室温攪拌下にブromoアセチルクロリド 2.14g を加えた。30分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルでよく洗浄し、酢酸エチル層を合わせ減圧留去し、緑褐色油状物 900mg を得た。得られた油状物 900mg を4-ヒドロキシピペリジン 640mg、炭酸カリウム 1.2g、ジメチルホルムアミド 20ml とともに 70°C で 35 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で 3 回、食塩水で 1 回洗浄し次いでシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い出し、溶媒を減圧留去し目的物 530mg を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.35-1.47 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 2.21 (2H, t, J= 10.00Hz), 2.64-2.74 (2H, m), 3.03 (2H, s), 3.40-3.50 (1H, m), 4.57 (1H, d, J= 4.0Hz), 6.42 (1H, s), 6.63 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.30 (1H, s), 7.42 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.45 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.12 (1H, d, J= 5.6Hz), 9.81 (1H, s), 11.25 (1H, s).

実施例 191

N 1-(2-フルオロエチル)-5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-{[2-(4-ヒドロキシピペリジノ)アセチル]アミノ}-4-ピリジル) オキシ] インドールフェニル とN-(2-フルオロエチル)カルバメートを用いて実施例 187 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.35-1.45 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 2.21 (2H, t, J= 10.0Hz), 2.65-2.72 (2H, m), 3.04 (2H, s), 3.38-3.50 (1H, m), 3.55 (1H, q, J= 4.8Hz), 3.62 (1H, q, J= 4.8Hz), 4.52 (1H, t, J= 4.8Hz), 4.56 (1H, d, J= 4.4Hz), 4.64 (1H, t, J= 4.8Hz), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.06 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.40 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60

(1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.15 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.30 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.47 (1H, t, J= 4.8Hz), 9.85 (1H, s).

#### 実施例 192

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピオニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-{[3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピオニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ] インドールを用いて実施例 187と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.64 (2H, m), 0.70-0.76 (2H, m), 1.29-1.91 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.63-2.73 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 4.51 (1H, s), 6.61-6.66 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 10.77 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 192-1

5-[(2-{[3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピオニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ] インドール

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 2.0g、トリエチルアミン 2.3ml、テトラヒドロフラン 80ml の溶液中に氷冷攪拌下に 3-ブロモプロピオニルクロリド 1.4ml を加えた。10 分攪拌した後室温で 10 分攪拌し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルでよく洗浄し、酢酸エチル層を合わせ減圧留去し、微黄色油状物 1.7g を得た。得られた油状物のうち 900mg を 4-ヒドロキシピペリジン 470mg、炭酸カリウム 880mg、ジメチルホルムアミド 10ml とともに 70°C で 30 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充

填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製を行った。溶媒を減圧留去して目的物 170mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.29-1.42 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 2.00 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.37-2.55 (4H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 4.52 (1H, d, J= 4.0Hz), 6.42 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.29 (1H, s), 7.41 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.44 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.10 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.74 (1H, s), 11.22 (1H, s).

### 実施例 193

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - ({ 2 - [( 4 - ピペリジルカルボニル) アミノ] - 4 - ピリジル} オキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [( 2 - {( 1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 4 - ピペリジル) カルボニル} アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 160mg をトリフルオロ酢酸 10ml に溶解し室温で 10 分攪拌した。酢酸エチル及び重曹水を加えアルカリ性とし分液した。酢酸エチル層を 1 回食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し無色粉末 86mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.60-1.73 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 3.55 (1H, q, J= 5.2Hz), 3.62 (1H, q, J= 5.2Hz), 4.52 (1H, t, J= 5.2Hz), 4.64 (1H, t, J= 5.2Hz), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.96 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.29 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.49 (1H, t, J= 5.2Hz), 10.59 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

### 製造例 193-1

N 1 - (2 - フルオロエチル) - 5 - [( 2 - {( 1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 4 - ピペリジル) カルボニル} アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H

－1－インドールカルボキサミド

N 1－(2－フルオロエチル)－5－[(2－アミノ－4－ピリジル) オキシ]－1 H－1－インドールカルボキサミド 500mg、1－tert－ブチルオキシカルボニルピペリジン－4－カルボン酸 440mg、ベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (B o p R e a g e n t) 840mg、トリエチルアミン 0.44ml、ジメチルホルムアミド 10ml を室温で 17 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製(ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)を行った。溶媒を減圧留去し目的物 160mg を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.28-1.40 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.64-1.72 (2H, m), 2.54-2.80 (3H, m), 3.55 (1H, q, J= 5.2Hz), 3.61 (1H, q, J= 5.2Hz), 3.86-3.96 (2H, m), 4.52 (1H, t, J= 5.2Hz), 4.64 (1H, t, J= 5.2Hz), 6.66 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.48 (1H, t, J= 5.2Hz), 10.49 (1H, s).

実施例 194N 1－(2－フルオロエチル)－5－[(2－{(1－メチル－4－ピペリジル)カルボニル}アミノ)－4－ピリジル)オキシ]－1 H－1－インドールカルボキサミド

N 1－シクロプロピル－5－({2－[(4－ピペリジルカルボニル)アミノ]－4－ピリジル}オキシ)－1 H－1－インドールカルボキサミド 70mg、ホルムアルデヒド (37% in water) 0.1ml、酢酸 20mg、テトラヒドロフラン 5ml を室温で 5 分攪拌し、ついでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 70mg を加えさらに 10 分攪拌した。重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。NH type シリカゲルをグラスフィルターにしき抽出液を通した。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い酢酸エチル層を合わせて減圧留去し無色粉末 40mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.45-1.56 (2H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.73-1.83 (2H,

m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 3.56 (1H, q, J= 5.2Hz), 3.62 (1H, q, J= 5.2Hz), 4.52 (1H, t, J= 5.2Hz), 4.64 (1H, t, J= 5.2Hz), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.70 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.29 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.48 (1H, t, J= 5.2Hz), 10.41 (1H, s).

#### 実施例 195

N 1-シクロプロピル-5-({2-[(4-ピペリジルカルボニル) アミノ]-4-ピリジル} オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジル) カルボニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、実施例 193 と同様にして目的物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.59-0.66 (2H, m), 0.67-0.75 (2H, m), 1.30-1.43 (2H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.92 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.29 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.34 (1H, s), 10.36 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 195-1

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジル) カルボニル] アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例 193-1 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.59-0.64 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 1.28-1.42 (11H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 2.55-2.82 (4H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.64-6.68 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, s), 8.29

(1H, d, J= 8.8Hz), 10.48 (1H, s).

#### 実施例 196

N 1-シクロプロピル-5-[(2-{[(1メチル-4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-({2-[(4-ピペリジルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、実施例 194 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.59-0.65 (2H, m), 0.70-0.76 (2H, m), 1.43-1.56 (2H, m), 1.59-1.68 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.69-2.80 (3H, m), 6.62-6.70 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27-8.83 (2H, m), 10.41 (1H, s).

#### 実施例 197

N 1-フェニル-5-[(2-{[(1メチル-4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-フェニル-5-({2-[(4-ピペリジルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて実施例 194 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.44-1.56 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.44 (1H, s), 2.69-2.76 (2H, s), 6.66-6.70 (1H, m), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.10 (1H, s), 10.42 (1H, s).

中間体以下のようにして得た。

#### 製造例 197-1

N 1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール 3.0g を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil)28mg を加え 5 分攪拌した後、フェニルイソシアネート 1.6g を加え 20 分攪拌した。水を加



え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製した。3.4gの無色粉末を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.77 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.85 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.75 (1H, d, J= 4.0Hz), 7.06 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.13 (1H, dd, J= 8.0Hz, 8.0Hz), 7.36 -7.43 (3H, m), 7.64 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.10 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.25 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.08 (1H, s).

#### 製造例 197-2

tert-ブチル 4- {[ (4- {[ 1- (アニリノカルボニル) - 1H-5-インドリル] オキシ} - 2-ピリジル) アミノ] カルボニル} - 1-ピペリジンカルボキシレート

N 1-フェニル-5- [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] - 1H-1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例 193-1と同様にして目的物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.38-1.41 (11H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 2.52-2.75 (3H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.13 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.38 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.61 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.65 (2H, d, J= 7.2Hz), 8.13 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.15 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.10 (1H, s), 10.50 (1H, s).

#### 製造例 197-3

N 1-フェニル-5- ({ 2- [(4-ピペリジンカルボニル) アミノ] - 4-ピリジル} オキシ) - 1H-1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4- {[ (4- {[ 1- (アニリノカルボニル) - 1H-5-インドリル] オキシ} - 2-ピリジル) アミノ] カルボニル} - 1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 193と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.32-1.43 (2H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 2.37-2.53 (3H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.13 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.38 (2H,

dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.43 (1H, 2.4Hz), 7.62 -7.67 (3H, m), 8.13 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.15 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.10 (1H, bs), 10.40 (1H, s).

#### 実施例 198

N 1-フェニル-5- {[2- ({(1-シクロプロピルメチル)-4-ピペリジ  
ル}カルボニル} アミノ)-4-ピリジル} オキシ}-1H-1-インドールカ  
ルボキサミド

N 1-フェニル-5- ({2- [(4-ピペリジルカルボニル) アミノ]-4-  
ピリジル} オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドとシクロプロパンカ  
ルボキシアルデヒドを用いて、実施例 194 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.00-0.06 (2H, m), 0.39-0.45 (2H, m), 0.72-0.82 (1H, m), 1.46-1.59 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.10 (2H, d, J= 6.0Hz), 2.33-2.43 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.76 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.12 (1H, d, J=3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.09 (1H, s), 10.40 (1H, s).

#### 実施例 199

N 4- (4- {4- [(アニリノカルボニル) アミノ]-3-クロロフェノキシ}  
-2-ピリジル)-1-メチル-4-ピペリジンカルボキサミド

t-ブチル 4- {(4- {4- [(アニリノカルボニル) アミノ]-3-クロ  
ロフェノキシ}-2-ピリジル) アミノ}カルボニル}-1-ピペリジンカルボ  
キシレート 120mg をトリフルオロ酢酸 5ml に溶かし室温で 5 分攪拌した。重曹水  
と 5N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄  
し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去した。残さにテ  
トラヒドロフラン 5ml、酢酸 26mg、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド  
92mg、ホルムアルデヒド (37% in water) 0.5ml を加え室温で 10 分攪拌した。反  
応溶液に重曹水と 5N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液  
を食塩水で洗浄し、ついで NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し  
た。シリカゲルを酢酸エチルで良く洗い、酢酸エチル層を合わせて減圧留去し、

残さを酢酸エチルとヘキサンより固体化させ無色粉末 80mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.48-1.62 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.34-2.44 (1H, m), 2.72-2.81 (2H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.98 (1H, dd,  $J=7.2\text{Hz}$ , 7.2Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 7.29 (2H, dd,  $J=7.2\text{Hz}$ , 7.2Hz), 7.38 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.49 (1H, s).

#### 製造例 199-1

t-ブチル 4-([4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル] アミノ) カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン 600mg、1-t-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 700mg、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (Bop Reagent) 1.4g、トリエチルアミン 0.71ml、ジメチルホルムアミド 10ml を 60°C で 3.5 時間ついで室温で 19 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製した。660mg の赤褐色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.45 (11H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 2.56-2.76 (3H, m), 3.88-4.03 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 6.07 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 10.48 (1H, s).

#### 製造例 199-2

t-ブチル 4-([(4-{3-クロロ-4-[(フェノキシカルボニル) アミノ]フェノキシ}-2-ピリジル) アミノ] カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート

t-ブチル 4-([4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジル] アミノ) カルボニル)-1-ピペリジンカルボキシレート 660mg、ピリジ

ン 0.14ml、テトラヒドロフラン 10ml の溶液中に室温攪拌下でフェニルクロロホルメート 0.21ml を加え 13 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）にて精製した。500mg の無色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.45 (11H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.58-2.80 (3H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.71 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.17-7.28 (4H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.78 (1H, bs), 10.58 (1H, s).

#### 製造例 199-3

t-ブチル 4-[(4-{4-[(アニリノカルボニル) アミノ]-3-クロロフェノキシ}-2-ピリジル) アミノ]カルボニル}-1-ピペリジincarボキシレート

t-ブチル 4-[(4-{3-クロロ-4-[(フェノキシカルボニル) アミノ]フェノキシ}-2-ピリジル) アミノ]カルボニル}-1-ピペリジincarボキシレート 250mg、アニリン 84mg、ジメチルホルウアミド 3ml を 130℃で 70 分攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）した。溶媒を減圧留去し無色油状物 120mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28-1.45 (11H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.57-2.80 (3H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 6.69 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $7.2\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, dd,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $7.2\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, s), 9.33 (1H, s), 10.55 (1H, s).

#### 実施例 200

N 4 - [ 4 - ( 3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル ] - 1 - メチル - 4 - ピペリジンカルボキサミド

t-ブチル 4 - ( { [ 4 - ( 3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル ] アミノ } カルボニル ) - 1 - ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 1 9 9 と同様にして目的物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.38-0.48 (2H, brs), 0.60-0.70 (2H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.11(3H, s), 2.33-2.45 (1H, m), 2.45-2.58 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.46 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 2 0 0 - 1

t-ブチル 4 - ( { [ 4 - ( 3 - クロロ - 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル ] アミノ } カルボニル ) - 1 - ピペリジンカルボキシレート

製造例 1 9 9 - 2 で合成した原料に対しシクロプロピルアミンを用いて製造例 1 9 9 - 3 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.60-0.68 (2H, m), 1.30-1.44 (11H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.50-2.80 (4H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.61 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.54 (1H, s).

#### 実施例 2 0 1

N 4 - [ 4 - ( 3 - クロロ - 4 - { [( 4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル ] - 4 - ピペリジンカルボキサミド

t-ブチル 4 - { [ 4 - ( 3 - クロロ - 4 - { [( 4 - フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ } フェノキシ) - 2 - ピリジル ] アミノ } カルボニル - 1 - ピペリジンカルボキシレート 320mg をトリフルオロ酢酸 10ml に溶解し室温で 5 分攪拌

した。酢酸エチル及び重曹水を加えアルカリ性とし分液した。酢酸エチル層を1回食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し無色粉末240mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.36-1.48 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.39-2.58 (3H, m), 2.89-2.98 (2H, m), 6.67 (1H, dd,  $J$ = 5.6Hz, 2.4Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.38 (1H, d,  $J$ = 2.4Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J$ = 2.4Hz), 8.15 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.48 (1H, s), 10.44 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 201-1

t-ブチル 4- {[4-(3-クロロ-4- {[4-フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) -2-ピリジル] アミノ} カルボニル-1-ピペリジンカルボキシレート

製造例 199-2 で合成した原料に対しパラ-フルオロアニリンを用いて製造例 199-3 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.32-1.46 (11H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 2.56-2.78 (3H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.69 (1H, dd,  $J$ = 5.6Hz, 2.4Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.38 (1H, d,  $J$ = 2.4Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.64 (1H, d,  $J$ = 2.4Hz), 8.17-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, s), 9.45 (1H, s), 10.55 (1H, s).

#### 実施例 202

N4-[4-(3-クロロ-4- {[4-フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ} フェノキシ) -2-ピリジル] -1-メチル-4-ピペリジンカルボキサミド

N4-[4-(3-クロロ-4- {[4-フルオロアニリノ) カルボニル] アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-4-ピペリジンカルボキサミド を用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.48-1.60 (2H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.33-2.43 (1H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 6.68 (1H, dd,  $J$ = 5.6Hz, 2.4Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.39 (1H, d,  $J$ = 2.4Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J$ = 2.4Hz), 8.16-8.23 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.41 (1H, s), 10.47 (1H,

s).

### 実施例 203

N 1 - ( 4 - { 4 - [(アニリノカルボニル) アミノ] - 3 - クロロフェノキシ} - 2 - ピリジル) - 2 - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル) アセトアミド

tert-ブチル 4 - { 2 - [( 4 - { 4 - [(アニリノカルボニル) アミノ] - 3 - クロロフェノキシ} - 2 - ピリジル) アミノ] - 2 - オキソエチル} - 1 - ピペリジんカルボキシレートを用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.10-1.20 (2H, m), 1.50-1.70 (3H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.24 (2H, d, J= 6.8Hz), 2.63-2.72 (2H, m), 6.66 (1H, d, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.97 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.14 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.28 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.39 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.47 (2H, d, J= 7.2Hz), 7.68 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.16 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.20 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.40 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.48 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

### 製造例 203-1

tert-ブチル 4 - ( 2 - {[ 4 - ( 4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル] アミノ} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペリジんカルボキシレート

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン 1.0g、Bop reagent 1.9g、トリエチルアミン 1.2ml、2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジル]酢酸 1.0g ジメチルホルムアミド 10ml を 60°C で 2 時間ついで室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1）で精製した。淡褐色油状物 570mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95-1.07 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.53-1.62 (2H, m), 1.30-1.43 (1H, m), 2.25 (2H, d, J= 7.2Hz), 2.55-2.75 (2H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.07

(1H, d, J= 2.4Hz), 7.61 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.11 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.43 (1H, s).

#### 製造例 203-2

tert-ブチル 4- {2- [(4- {4- [(アニリノカルボニル) アミノ] -3-クロロフェノキシ} -2-ピリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ピペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4- (2- {[4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2-ピリジル] アミノ} -2-オキソエチル) -1-ピペリジンカルボキシレート 570mg、ピリジン 110mg、ジメチルホルムアミド 5ml の溶液に、室温攪拌下、フェニルクロロホルメート 210mg を滴下し 30 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、食塩水で 1 回洗浄し、シリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン：酢酸エチル= 1：1 ついで酢酸エチル) を行った。tert-ブチル 4- {2- [(4- {3-クロロ-4- [(フェノキシカルカルボニル) アミノ] フェノキシ} -2-ピリジル) アミノ] -2-オキソエチル} -1-ピペリジンカルボキシレートの淡黄色油状物 440mg を得た。この油状物にアニリン 71mg、ジメチルホルムアミド 5ml を加え 130℃で 15 分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) を行った。溶媒を減圧留去し目的物 180mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94-1.06 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.53 -1.61 (2H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 2.27 (2H, d, J= 6.8Hz), 2.55 -2.75 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.98 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.15 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.28 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.39 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.45 (2H, d, J= 7.2Hz), 7.67 (1H, s), 8.17 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.21 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.36 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.50 (1H, s).

#### 実施例 204

N1-フェニル-5- [(2- {2- (1-メチル-4-ピペリジル) アセチル}]



アミノ}-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4-{2-[(4-{[1-(アニリノカルボニル)-1H-5-インドリル] オキシ}-2-ピリジル) アミノ]-2-オキシエチル}-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、実施例 199 と同様にして目的物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08-1.20 (2H, m), 1.48-1.66 (3H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.22 (2H, d, J= 7.2Hz), 2.62-2.69 (2H, m), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.07-7.16 (2H, m), 7.38 (2H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.17 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.09 (1H, s), 10.43 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 204-1

tert-ブチル 4-{2-[(4-{[1-(アニリノカルボニル)-1H-5-インドリル] オキシ}-2-ピリジル) アミノ]-2-オキシエチル}-1-ピペリジンカルボキシレート

N1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 500mg、2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジル] 酢酸 350mg、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 640mg、トリエチルアミン 0.4ml、ジメチルホルムアミド 5ml を 60°C で 1 時間ついで室温で 19 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、食塩水で 1 回洗浄し、シリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル= 1 : 1 ついで酢酸エチル) を行った。無色油状物 220mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92-1.08 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.50-1.62 (2H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.24 (2H, d, J= 6.8Hz), 2.55-2.77 (2H, m), 3.78-3.93 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.10-8.18 (2H, m), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.09 (1H, s), 10.44 (1H, s).

#### 実施例 205

N 1-フェニル-3-クロロ-5-[(2-{[(1-メチル-4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

tert-ブチル 4-[(4-{[1-(アニリノカルボニル)-3-クロロ-1H-5-インドリル]オキシ}-2-ピリジル)アミノ]カルボニル}-1-ピペリジンカルボキシレート 260mg をトリフルオロ酢酸 5ml にとかし、室温で 5 分攪拌した。重曹水、5 N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去しN 1-フェニル-3-クロロ-5-[(2-{[(4-ピペリジル)カルボニル]アミノ}-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミドの微黄色固体 200mg を得た。この固体にホルムアルデヒド (37% in water) 0.5ml、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 170mg、酢酸 50mg、テトラヒドロフラン 5ml を加え室温で 10 分攪拌した。重曹水、5 N-水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で 1 回洗浄した。こうして得られた酢酸エチル溶液を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し微黄色油状物 210mg を得た。この油状物をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から固体化させ 90mg の粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.44-1.56 (2H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.70-2.76 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.14 (1H, dd, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 7.22 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.34-7.42 (3H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 8.17 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.33 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.38 (1H, s), 10.12 (1H, s), 10.45 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 205-1

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1H-1-インドール

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドール 1.0g、N-クロロスクシンイミド 650mg、イソプロパノール 20ml を 80°C で 25 分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液を NH type シリカ

ゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い溶媒を減圧留去し赤褐色油状物 1.3g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.73 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.82 (2H, s), 6.13 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 11.48 (1H, s).

#### 製造例 205-2

N 1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1 H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1 H-1-インドール 1.3g、水素化ナトリウム 180mg、ジメチルホルムアミド 15ml の溶液に室温下にフェニルイソシアネートを滴下し、20 分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液にシリカゲルを加えて溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）を行った。淡赤色油状物 380mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.79 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.89 (2H, s), 6.16 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 7.12-7.20 (2H, m), 7.28 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.35-7.42 (2H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 10.09 (1H, s).

#### 製造例 205-3

tert-ブチル 4-{[(4-{[1-(アニリノカルボニル)-3-クロロ-1 H-5-インドリル]オキシ}-2-ピリジル)アミノ]カルボニル}-1-ピペリジンカルボキシレート

N 1-フェニル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-3-クロロ-1 H-1-インドールカルボキサミドを用いて、製造例 204-1 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.43 (11H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 6.70 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,

$J=7.2\text{Hz}$ ,  $7.2\text{Hz}$ ),  $7.22$  (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ),  $7.32-7.42$  (3H, m),  $7.60-7.67$  (3H, m),  $8.17$  (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ),  $8.32$  (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  $8.38$  (1H, s),  $10.12$  (1H, s),  $10.53$  (1H, s).

#### 実施例 206

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(2-オキソテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)ウレア

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(4-クロロブチリルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)ウレア 56mg、炭酸カリウム 46mg、ジメチルホルムアミド 2ml を  $150^{\circ}\text{C}$  で 15 分攪拌した。水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液をシリカゲルをしいたグラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い、有機層を減圧留去した。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出してくる固体化を濾取した。微褐色粉末 21mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$  ppm): 1.98 (2H, tt,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 2.50 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.95 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (4H, m), 7.45 (2H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $5.2\text{Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 206-1

4-{[2-(4-クロロブチリルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}アニリン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 300mg、4-クロロブチリルクロリド 0.18ml、トリエチルアミン 0.77ml、ジメチルホルムアミド 1ml、テトラヒドロフラン 1ml を室温で 10 分攪拌し、反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 ついで 2:1 ついで 1:1) した。溶媒を減圧留去し得られた残さ 150mg に鉄粉 300mg、塩化アンモニウム 600mg、DMF 2ml、エタノール 1ml、水 1ml を  $100^{\circ}\text{C}$  にて 20 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去して目的物 110mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.95 (2H, tt,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $6.8\text{Hz}$ ), 2.48 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.62 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, brs), 6.55 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 6.59 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.79 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 製造例 206-2

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(4-クロロブチルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}フェニル)ウレア

4-{[2-(4-クロロブチルアミノ)-4-ピリジル]オキシ}アニリン 100mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.037ml、テトラヒドロフラン 3ml を室温で 25 分攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（ヘキサン：酢酸エチル=1：1 ついで酢酸エチル ついで酢酸エチル：メタノール=10：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物 56mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.95 (2H, tt,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $7.2\text{Hz}$ ), 2.46 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.62 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.04 -7.16 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.52 (1H, brs).

#### 実施例 207

N-[4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア

4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシアニリン 130mg、フェニル N-(2-チアゾリル)カルバメート 110mg、ジメチルスルホキシド 3ml を 80°C で 30 分攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチルを加え抽出し、酢酸エチル層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルを加え析出した固体を濾取した。130mg の淡褐色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (1H, m), 1.80 -1.93 (1H, m), 1.95 -2.10 (2H, m),

2.05-2.18 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 6.64 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.06 -7.17 (3H, m), 7.36 (1H, d, J= 1.6Hz), 7.56 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.66 (1H, s), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 9.15 (1H, brs), 10.29 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 207-1

N1-シクロブタンカルボニル-N1-[4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロブタンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 1.0g、シクロブチリルクロリド 1.1g、トリエチルアミン 1.9ml、テトラヒドロフラン 20ml を室温で 40 分攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出した後、抽出溶液を減圧留去し残さを NH type シリカゲルを充填したカラム (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製した。こうして得られたものをさらにシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1 ついで 3:1) で精製した。最初に溶出されてきたものが目的物であった。無色油状物 720mg が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.62-1.96 (8H, m), 2.10-2.23 (4H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 7.20 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.23 (1H, s), 7.40 (2H, d, J= 9.2Hz), 8.33 (2H, d, J= 9.2Hz), 8.49 (1H, d, J= 5.6Hz).

2 番目に溶出されてきたのは 2-シクロブタンカルボニルアミノ-(4-ニトロフェノキシ)ピリジンであった。白色結晶 560mg。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.66-1.80 (1H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 1.98-2.20 (4H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 6.83 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.38 (2H, d, J= 9.2Hz), 7.81 (1H, s), 8.27 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.31 (2H, d, J= 9.2Hz).

#### 製造例 207-2

4-(4-アミノフェノキシ)-2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン

N1-シクロブタンカルボニル-N1-[4-(4-ニトロフェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロブタンカルボキサミド 720mg、鉄粉 1.4g、塩化アンモニウム 2.4g、ジメチルホルムアミド 52ml、エタノール 2ml、水 1ml を 100℃にて 15 分攪拌した。セライト濾過し水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を塩化アンモニウム水で 5 回洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶

媒を減圧留去し、残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出してくる固体を濾取した。130mg の固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68-1.80 (1H, m), 1.80-1.93 (1H, m), 1.96-2.19 (4H, m), 3.23-3.34 (1H, m), 5.10 (2H, brs), 6.55 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.59 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.79 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 10.22 (1H, brs).

### 実施例 208

N1-[4-{[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-3-クロロフェノキシ]-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン 2.6g、シクロプロパンカルボニルクロリド 2.3g、トリエチルアミン 4.6ml、テトラヒドロフラン 30ml を室温で 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒を減圧留去し褐色油状物 3.69g を得た。こうして得た油状物のうち 900mg をトリエチルアミン 0.37ml、テトラヒドロフラン 10ml とともに攪拌下、室温でフェニルクロロホルメイト 0.3ml を滴下した。15 分攪拌した後シクロプロピルアミン 1ml を加えさらに 22 時間攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）を行った。目的物の褐色固体 38mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.52 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 0.70-0.85 (4H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 6.67 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $2.8\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 10.84 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

### 製造例 208-1

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン

公知化合物である 2-アミノ-4-クロロピリジン 5.0g、4-アミノ-3-ク

クロロフェノール 11g、水素化ナトリウム(60% in oil) 3.1g、ジメチルスルホキシド 80ml を 160°C で 9.5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液を水で 5 回洗浄した。抽出溶液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。シリカゲルを酢酸エチルで洗い出し、酢酸エチル層を合わせて溶媒を減圧留去した。濃紫色固体 5.1g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.32 (2H, s), 5.72 (1H, s), 5.86 (2H, bs), 6.07 (1H, d,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 6.83 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 6.4\text{Hz}$ ).

### 実施例 209

N 1 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 4 - { [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] アミノ } - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル ] - 1 - シクロプロパンカルボキサミド

N 1 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 2 - ピリジル ] - N 1 - シクロプロピルカルボニル - 1 - シクロプロパンカルボキサミド 67mg、ピリジン 52mg、ジメチルホルムアミド 5ml を 0°C に冷却しフェニルクロロホルメイト 54mg を加えた。40 分後にシクロプロパンカルボニルクロリド 80mg を加え 60°C で 20 分攪拌した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。残さにメタノールを加え目的物 11mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.40 (2H, brs), 0.65 (2H, m), 0.72 (4H, brs), 1.90 (1H, brs), 2.55 (1H, brs), 7.11 (1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, s), 10.94 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

### 製造例 209-1

2 - アミノ - 3 - ブロモ - 4 - ( 4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン

2 - アミノ - 4 - ( 4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) ピリジン 1.0g、N - ブロモスクシンイミド 0.78g、イソプロパノール 10ml を環流下 15 分攪拌した。



室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1ついで1：1ついで酢酸エチル）で精製した。目的物 400mg を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.39 (2H, brs), 5.68 (1H, s), 6.06 (2H, brs), 6.85 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, s).

#### 製造例 209-2

N1-[5-ブロモ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-ピリジ]  
ル]-N1-シクロプロピルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-3-ブロモ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン 400mg、トリエチルアミン 0.53ml、テトラヒドロフラン 5ml の溶液中に攪拌下室温でシクロプロパンカルボニルクロリド 260mg を加えた。40 分後にシリカゲルを反応溶液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1ついで1：1ついで酢酸エチル）で精製した。目的物 67mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.66-1.00 (8H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 5.45 (2H, brs), 6.77 (1H, s), 6.84 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, s).

#### 実施例 210

N1-[4-(3,5-ジクロロ-4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]  
アミノ}フェノキシ)-2-ピリジル]-1-シクロプロパンカルボキサミド

N1-[4-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェノキシ)-2-ピリジル]-N1-シクロプロピルカルボニル-1-シクロプロパンカルボキサミド 96mg、ピリジン 0.076ml、ジメチルホルムアミド 5ml の溶液中に室温下でフェニルクロロフォルメート 110mg を加えた。30 分攪拌した後シクロプロピルアミン 0.5ml を加え 70°C で 10 分加温した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。残さにメタノールを加え固体化させ目的物 4.8mg を淡褐色固体として

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, s), 0.57 -0.66 (2H, m), 0.70 -0.83 (4H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.43 -2.53 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 10.89 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 2 1 0 - 1

##### 2-アミノ-4-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン 700mg、N-クロロスクシンイミド 0.44g、イソプロパノール 10ml を 80°C で 1 時間攪拌した。室温に戻し水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。褐色油状物 120mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.47 (2H, brs), 5.73 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.90 (2H, brs), 6.09 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, s), 7.75 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 製造例 2 1 0 - 2

##### N 1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロフェノキシ ) - 2 - ピリジル ] - N 1 - シクロプロピルカルボニル - 1 - シクロプロパンカルボキサミド

2-アミノ-4-(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェノキシ)ピリジン 120mg、トリエチルアミン 0.19ml、テトラヒドロフラン 5ml の溶液中に室温攪拌下、シクロプロパンカルボニルクロリド 93mg を加えた。20 分後、シリカゲルを反応溶液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。褐色油状物 120mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 -0.98 (8H, m), 1.86 -1.96 (2H, m), 5.55 (2H, brs), 6.95 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, s), 8.38 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 実施例 2 1 1

N 1-シクロプロピル-5-({2-[ジ(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 100mg、トリエチルアミン 49mg を溶解したテトラヒドロフラン溶液に 0℃にてシクロプロパンカルボニルクロリド 51mg を加えた。20 分攪拌した後、反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）を行った。残さに水を加え目的物の白色固体 19mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 0.83-0.96 (6H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 6.66 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.91 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.98 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.08 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.41 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.26 -8.32 (2H, m), 8.38 (1H, d, J= 5.6Hz).

中間体は以下のようにして得た。

製造例 2 f 1-1

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール

2-アミノ-4-クロロピリジン 2.0g、5-ヒドロキシインドール 4.1g、水素化ナトリウム (60% in oil) 1.25g、ジメチルスルホキシド 20ml を 160℃で 9.5 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）で精製した。溶媒を減圧留去し残さに少量の酢酸エチルを加えて固体を濾取した。淡褐色固体 490mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 5.72 (1H, d, J= 2.0Hz), 5.78 (2H, b rs), 6.10 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.41 (1H, d, J= 2.0Hz), 6.82 (1H, d, J= 8.4Hz), 7.25 (1H, s), 7.36-7.74 (2H, m), 7.73 (1H, d, J= 5.6Hz), 11.15 (1H, s).

製造例 2 1 1-2

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド

5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-インドール 150mg を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil)28mg を加え 5 分攪拌した後、0°C に冷却しフェニル N-シクロプロピルカルバメート 124mg を加え 30 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で 3 回、塩化アンモニウム水で 1 回洗浄した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）にて精製した。2.4g の無色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.68-0.76 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 5.74 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.83 (2H, brs), 6.12 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.64 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.01 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.75 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.84 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.24 (1H, s), 8.25 (1H, d, J= 9.2Hz).

#### 実施例 2 1 2

N 1-シクロプロピル-5-({2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-({2-[ジ(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド 190mg、塩化アンモニウム 660mg、ジメチルホルムアミド 5ml、水 5ml、エタノール 5ml を 100°C で 1 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、水で 6 回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後溶媒を減圧留去した。残さに酢酸エチルを加え固体化させ濾取した。白色粉末 66mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.64 (2H, m), 0.66-0.78 (6H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 6.63-6.69 (2H, m), 7.04 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.26 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.28 (1H, s), 10.55 (1H, s).

#### 実施例 2 1 3

N 1-シクロプロピル-5-{[2-(2,5-ジオキサテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)-4-ピリジル]オキシ}-1H-1-インドールカルボキサミド

(実施例 2 1 3 - A)

N 1 - シクロプロピル - 5 - {[ 2 - (ジアセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド (実施例 2 1 3 - B)

N 1 - シクロプロピル - 5 - {[ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド (実施例 2 1 3 - C)

N 1 - シクロプロピル - 5 - [( 2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 830mg、無水コハク酸 270mg、トルエン 30ml を 30 分環流した。この反応溶液に無水酢酸 50ml、酢酸ナトリウム 82mg を加え 80℃で 15 分攪拌した。溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。2 番目に溶出されてきたものが N 1 - シクロプロピル - 5 - {[ 2 - ( 2 , 5 - ジオキソテトラヒドロ - 1 H - 1 - ピロリル) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドであった。無色粉末 4 4 0 m g を得た。

(実施例 2 1 3 - A)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70 -0.75 (2H, m), 2.70 -2.80 (1H, m), 2.71 (4H, s), 6.66 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.76 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.10 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz) , 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.29 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.42 (1H, d, J= 5.6Hz).

1 番目に溶出されてきたものが N 1 - シクロプロピル - 5 - {[ 2 - (ジアセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 、 と N 1 - シクロプロピル - 5 - {[ 2 - (アセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドの混合物であった。この混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 5 0 : 1) にて精製した。最初に溶出されてきたのが N 1 - シクロプロピル - 5 - {[ 2 - (ジアセチルアミノ) - 4 - ピリジル] オキシ} - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドであった。白色粉末 4 5 m g を得た。

(実施例 2 1 3 - B)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70 -0.75 (2H, m), 2.13 (6H, s),

2.74-2.80 (1H, m), 6.66 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.96 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.99 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.43 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.38 (1H, d, J= 5.6Hz).

2 番目に溶出されたのが N 1 - シクロプロピル - 5 - { [ 2 - ( アセチルアミノ ) - 4 - ピリジル ] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミドであった。酢酸エチル、ヘキサンより固体化し、28mgを得た。

#### (実施例 2 1 3 - C)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.72-2.80 (1H, m), 6.62 (1H, d, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J= 9.2Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.60 (1H, s), 7.87 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.13 (1H, d, J= 9.2Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 10.47 (1H, s).

#### 実施例 2 1 4

N 1 - シクロプロピル - 5 - { [ 2 - ( { [ 2 - クロロエチルアミノ ] カルボニル } アミノ ) - 4 - ピリジル ] オキシ } - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - シクロプロピル - 5 - [ ( 2 - アミノ - 4 - ピリジル ) オキシ ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 400mg、2 - クロロエチルイソシナネート 150mg、テトラヒドロフラン 5ml を 80°C で 1.5 時間攪拌した。室温に戻しシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製した。280mg の無色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.63 (2H, m), 0.70-0.75 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.42 (2H, q, J= 6.0Hz), 3.61 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.52 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.85 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.35 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.86 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.04 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.34 (1H, brs), 9.19 (1H, s).

#### 実施例 2 1 5

N 1 - ( 2 - フルオロエチル ) - 5 - ( { 2 - [ ( シクロプロピルカルボニル ) アミノ ] - 4 - ピリジル } オキシ ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド 400mg、トリエチルアミン 0.53ml を溶解したテトラヒドロフラン溶液に室温にてシクロプロパンカルボニルクロリド 330mg を加えた。15 分攪拌した後、水と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ついでシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し 490mg の油状物を得た。この残さに塩化アンモニウム 1.5g、ジメチルホルムアミド 10ml、水 10ml、エタノール 10ml を加え、110°C で 1.5 時間攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（酢酸エチル）を行った。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ目的物の白色固体 180mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.64-0.80 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.52 (1H, t, J= 4.8Hz), 4.64 (1H, t, J= 4.8Hz), 6.65 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.69 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.57 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.95 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.47 (1H, t, J= 5.6Hz), 10.77 (1H, s).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 215-1

N 1 - (2-フルオロエチル) - 5 - [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

5 - [(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ] - 1 H - インドール 2.0g、ジメチルホルムアミド 30ml の溶液に室温で、水素化ナトリウム (60% in oil) 360mg を加えた。5 分攪拌した後氷浴につけ冷却下でフェニル N - (2-フルオロエチル) カルバメート 1.8g を加えた。室温に戻し 30 分攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液をシリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。こうして得られた酢酸エチル層を重曹水で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し微褐色粉末 1.93g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.52-3.64 (2H, m), 4.52 (1H, t, J= 4.8 Hz), 4.64

(1H, t, J= 4.8Hz), 5.75 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.82 (2H, b rs), 6.12 (1H, dd, J=5.6Hz, 2.4Hz), 6.68 (1H, d, J= 3.6Hz), 7.02 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.33 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.76 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.92 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.26 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.44 (1H, t, J= 5.2Hz).

#### 実施例 2 1 6

N 1-シクロプロピル-5-(4-{[2-(2-オキソテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)-4-ピリジル]オキシ}-1H-1-インドールカルボキサミド  
5-(4-{[2-(2-オキソテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)-4-ピリジル]オキシ}-1H-1-インドール 130mg を溶解したジメチルホルムアミド溶液に室温で水素化ナトリウム(60% in oil)19mg を加え、ついでフェニル N-シクロプロピルカルバメート 82mg を加えた。10 分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)を行った。残さに酢酸エチルとヘキサンを加え固体化させ目的物の白色固体 25 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.68-0.75 (2H, m), 1.97 (2H, tt, J= 6.4Hz, 6.4Hz), 2.47 (2H, t, J= 6.4Hz), 2.73 -2.80 (1H, m), 3.94 (2H, t, J= 6.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.71 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.81 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.86 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.22 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, b rs), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 2 1 6-1

5-(4-{[2-(2-オキソテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)-4-ピリジル]オキシ}-1H-1-インドール

N 1-シクロプロピル-5-[(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ]-1H-1-インドールカルボキサミド 1.0g、トリエチルアミン 1.1ml、テトラヒドロフラン 20ml の溶液に室温で4-ブロモブチリル クロリド 0.8ml を加えた。20



分攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。この抽出液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。こうして得られた油状物に4-ヒドロキシピペリジン 950mg、炭酸カリ 1.7g、ジメチルホルムアミド 10ml を加え 70°Cで 20 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 ついで酢酸エチル）を行った。最初に溶出されてくるのが目的物であった。白色固体 130mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.97 (2H, tt, J= 6.4Hz, 6.4Hz), 2.46 (2H, t, J= 6.4Hz), 3.93 (2H, t, J= 6.4Hz), 6.42 (1H, s), 6.66 (1H, d, J= 5.6Hz), 6.85 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.29 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.44 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.80 (1H, s), 8.18 (1H, d, J= 5.6Hz), 11.05 (1H, s).

2 番目に溶出されてきたのが5-[(2-[[4-(4-ヒドロキシピペリジノ)ブタノイル]アミノ]-4-ピリジル)オキシ]インドールであった。淡褐色油状物として 520mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.25-1.35 (2H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.28 (2H, t, J= 6.8Hz), 2.57-2.67 (2H, m), 3.15 (1, d, J= 3.6Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 4.48 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.42 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.85 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.29 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.60 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.09 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.37 (1H, s), 11.23 (1H, s).

#### 実施例 2 1 7

#### 1-(4-[6-シアノー7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-キノリイルオキシ]2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノー4-{4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ}キノリン-7-オールナトリウム塩 480mg をジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、炭酸カリウム 350mg、3-クロロプロピルジエチルアミン 204mg を加え、65°Cで 7 時間加熱攪拌した。放冷後水を加えた後、酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出し、溶媒を減圧留去、残査を NH

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール系）で精製し、表記化合物 135 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.96(6H, t, J=7.0Hz) 1.93(2H, quint, J=7.0Hz), 2.45-2.53(4H, m), 2.61 (2H, t, J=7.0Hz), 4.32(2H, t, J=7.0Hz), 6.62(1H, d, J=5.3Hz), 7.10-7.19(3H, m), 7.41(1H, dd, J=12.3Hz, J'=2.8 Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.60 (1H, s), 8.25(1H, t, J=9.0Hz), 8.68(1H, d, J=2.0Hz), 8.76-8.78(2H, m), 9.16 (1H, s)

中間体は、以下のように合成した。

#### 製造例 2 1 7 - 1

1-(4-[7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

製造例 8 で得られた 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン 6.95 g にトルエン 210 ml とアセトニトリル 20 ml を加え、加熱還流した。ここに 4-フルオロフェニルイソシアネート 2.67 ml を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥して表記化合物 7.45 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.49 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=5.4Hz), 7.05-7.57(11H, m), 7.54(1H, s), 8.24 (1H, t, 9.5Hz), 8.63 (1H, s), 8.72(1H, d, J=5.4Hz), 8.77 (1H, s), 9.10 (1H, s)

#### 製造例 2 1 7 - 2

6-シアノ-4-(4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩

1-(4-[7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア 1.7 g とトリフルオロ酢酸 17 ml、チオアニソール 1.7 ml の混合物をオイルバスを用い、20 時間 70 °C で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、メタノールを加え、30 分間攪拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧乾燥して表記化合物 1.15 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.62 (1H, d, J=5.3Hz), 7.18-7.68(7H,

m), 8.24 (1H, t, J=8.5 Hz), 8.70-8.86 (3H, m), 9.20 (1H, s)

#### 実施例 2 1 8

1-(4-[6-シアノー7-(3-モルホリン-4-プロポキシ)-4-キノリルオキシ]2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノー4-(4-[4-フルオロアニリノカルボニル]アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 450 mg をジメチルホルムアミド 5 ml、炭酸カリウム 328 mg、4-(3-クロロプロピル)モルホリン 194 mg を用いて実施例 2 1 7 と同様な方法で表記化合物 205 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.01(2H, quint, J=6.9Hz), 2.36-2.44(4H, m), 2.48-2.54(2H, covered by DMSO peak), 3.58 (4H, t, J=4.0Hz), 4.35(2H, t, J=6.9Hz), 6.64(1H, d, J=5.3Hz), 7.10-7.19(3H, m), 7.41(1H, dd, J=2.9, 12.3Hz), 7.44-7.52(2H, m), 7.63 (1H, s), 8.25(1H, t, J=8.9Hz), 8.64(1H, d, J=2.0Hz), 8.74-8.78(2H, m), 9.20(1H, s)

#### 実施例 2 1 9

1-(4-[6-シアノー7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-4-キノリルオキシ]2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア

6-シアノー4-(4-[4-アニリノカルボニルアミノ]-3-フェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 179 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 135 mg、3-クロロプロピルジエチルアミン 79 mg を加え、65-75℃で終夜加熱攪拌した。放冷後水を加えた後酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表記化合物 60 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94(6H, t, J=7.2Hz) 1.92(2H, quint, J=7.2Hz), 2.43-2.55(4H, covered by DMSO peak), 2.60 (2H, t, J=7.2Hz), 4.42(2H, t, J=7.2Hz), 6.62(1H, d, J=5.0Hz), 6.98(1H, t, J=7.2 Hz), 7.12-7.18(1H, m), 7.29(2H, t, J=7.2Hz), 7.40(1H, dd, J=11.9Hz, J'=2.8 Hz), 7.46(2H, d, J=7.2 Hz), 7.59(1H, s), 8.26(1H, t, J=9.0Hz), 8.67(1H, s), 8.72-8.78(2H, m), 9.16 (1H,

s)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 2 1 9 - 1

1 - ( 4 - [ 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - キノリルオキシ ] - 2 - フル  
オロフェニル ) - 3 - フェニルウレア

製造例 8 で得られた 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - アミノフェノキシ ) キノリン 1.90 g をトルエン 60 ml とアセトニトリル 30 ml に加え、加熱還流した。ここにフェニルイソシアネート 0.76 ml を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、減圧乾燥して表記化合物 1.65 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.45 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=5.4Hz), 6.95-7.57(12H, m), 7.71(1H, s), 8.27 (1H, t, 9.2Hz), 8.66 (1 H, s), 8.74(1H, d, J=5.4Hz), 8.78 (1H, s), 9.09(1H, s)

#### 製造例 2 1 9 - 2

6 - シアノ - 4 - ( 4 - [ 4 - アニリノカルボニルアミノ ] - 3 - フルオロフェ  
ノキシ ) キノリン - 7 - オールナトリウム塩

1 - ( 4 - [ 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - キノリルオキシ ] - 2 - フル  
オロフェニル ) - 3 - フェニルウレア 1.64 g とトリフルオロ酢酸 16 ml、  
チオアニソール 1.6 ml の混合物をオイルバスを用い 14 時間、65 - 72 °C  
で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
メタノールを加え、30 分間攪拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体を  
減圧乾燥して表記化合物 1.35 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.41 (1H, d, J=5.1Hz), 6.98(1H, t, J=7.1  
Hz), 7.11(1H, d, J=7.1Hz), 7.20 - 7.40(4H, m), 7.45(2H, d, J=7.1Hz), 8.24  
(1H, t, J=8.0 Hz), 8.55(1H, s), 8.57(1H, d, J=5.1 Hz), 8.66(1H, s), 9.10(1H, s),

#### 実施例 2 2 0

1 - { 4 - [ 6 - シアノ - 7 - ( 3 - モルホリノ - 4 - プロポキシル ) - 4 - キ  
ノリルオキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - 3 - フェニルウレア

6 - シアノ - 4 - ( 4 - [ 4 - アニリノカルボニルアミノ ] - 3 - フェノキシ )

ーキノリンー7ーオールナトリウム塩 505 mg をジメチルホルムアミド 5 ml、炭酸カリウム 380 mg、4-(3-クロロプロピル) モルホリン 195 mg を用いて実施例 217 と同様な方法で表記化合物 301 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.99(2H, quint, J=6.8Hz), 2.33-2.52(4H, m), 2.48-2.54(2H, covered by DMSO peak), 3.58 (4H, t, J=4.2Hz), 4.32(2H, t, J=6.8Hz), 6.62(1H, d, J=5.3Hz), 6.98(1H, t, J=7.2 Hz), 7.12-7.48(6H, m), 7.60(1H, s), 8.26(1H, t, J=8.5Hz), 8.64(1H, d, J=1.5Hz), 8.72-8.78(2H, m), 9.06 (1H, s)

#### 実施例 221

N-[4-(6-シアノー7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-4-キノリルオキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノー4-(4-[(4-フルオロアニリノ)カルボニル]アミノフェノキシ)キノリンー7ーオールナトリウム塩 100 mg から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 20 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.97(2H, quint, J=7.1Hz) 2.18 (6H, s), 2.42 (2H, t, J=7.1Hz), 4.32(2H, t, J=7.1Hz), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 7.05-7.65(9H, m), 8.63(1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s) 8.80 (1H, s). 8.88 (1H, s)

#### 実施例 222

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-フェニルウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (29.7 mg, 0.100 mmol) 及びフェニルイソシアネート (13.1 mg, 0.110 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (30.4

mg, 0.073 mmol, 73 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.56 (3H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.49 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.56 (1H, s), 10.04 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 2 2 2-1

##### 2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-オール

2-クロロ-3-ヒドロキシピリジン (5.00 g, 38.6 mmol)、及びヨウ化ナトリウム (5.79 g, 38.6 mmol) をジメチルホルムアミド (70 ml) 中に溶解させ、氷冷下クロラミン T (10.9 g, 38.6 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応後 2 N-塩酸水溶液 (19.3 ml, 38.6 mmol) を加えた後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 2) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (9.00 g, 35.2 mmol, 91 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.61 (1H, br s), 7.02 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz).

#### 製造例 2 2 2-2

##### 4-(2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-イルオキシ)-6, 7-ジメトキシキノリン

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (2.23 g, 10.0 mmol)、2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-オール (2.55 g, 22.0 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.29 g, 10.0 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、130°C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を

含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.16 g, 4.88 mmol, 49 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.39 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

### 製造例 2 2 2 - 3

#### 6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン

ベンゾフェノンイミン (1.67 g, 9.21 mmol) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (885 mg, 9.21 mmol) をトルエン (40 ml) 中、窒素気流下、80°Cにて1時間加熱攪拌した後、4-(2-クロロ-6-ヨードピリジン-3-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (3.72 g, 8.40 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (86.9 mg, 0.084 mmol) 及び *rac*-2,2'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-1,1'-ビナフチル (157 mg, 0.252 mmol) を加え、さらに90°Cにて6時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 3 : 1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、黄色油状物 (1.98 g) を得た。得られた黄色油状物 (1.98 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、1 N-塩酸水溶液 (5 ml) を加え室温にて1時間攪拌した。反応終了後、反応液を5 N-水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) で中和した後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (506 mg, 1.53 mmol, 18 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.34 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.43 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

### 製造例 2 2 2 - 4

### 5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン

6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (500 mg, 1.51 mmol) をメタノール (20 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) 及びトリエチルアミン (3 ml) の混合溶媒に懸濁し、パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 15 時間攪拌した。セライト濾過により触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (138 mg, 0.465 mmol, 31 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz).

### 実施例 2 2 3

#### N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

製造例 2 2 2-4 で得られた 5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (44.5 mg, 0.150 mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (22.6 mg, 0.165 mmol) から、実施例 2 2 2 と同様の手法により、表記化合物 (50.9 mg, 117 μmol, 78 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.51-7.57 (3H, m), 7.74-7.82 (2H, m), 8.30-8.33 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.55 (1H, s), 10.09 (1H, s).

### 実施例 2 2 4

#### N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア



製造例 2 2 2 - 4 で得られた 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - イルアミン ( 44.5 mg, 0.150 mmol ) 及びチアゾール - 2 - イルカルバミン酸フェニルエステル ( 39.6 mg, 0.180 mmol ) をジメチルスルホキシド ( 1 ml ) 中、85℃にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 ; 酢酸エチル : メタノール = 30 : 1 ) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 ( 46.7 mg, 0.110 mmol, 74 % ) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.80 - 7.86 (2H, m), 8.36 - 8.39 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.92 (1H, br s), 11.55 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 2 2 4 - 1

##### チアゾール - 2 - イルカルバミン酸フェニルエステル

2 - アミノチアゾール ( 5.01 g, 50.0 mmol ) 及びピリジン ( 7.91 g, 100 mmol ) をジメチルホルムアミド ( 50 ml ) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト ( 8.22 g, 52.5 mmol ) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル - テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物に酢酸エチル、続けてヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、通風乾燥することにより表記化合物 ( 10.6 g, 48.1 mmol, 96% ) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.97 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.24 - 7.32 (3H, m), 7.40 - 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 3.4 Hz), 13.19 (1H, s).

#### 実施例 2 2 5

N - ( 6 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ ) ピリ

### ジン-2-イル)-N'-フェニルウレア

製造例 2 2 2-3 で得られた 6-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン (33.2 mg, 0.100 mmol) 及びフェニルイソシアネート (13.1 mg, 0.110 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、60°C にて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (17.5 mg, 0.039 mmol, 39 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.96 (6H, s), 6.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.94-8.00 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.29 (1H, br s), 9.75 (1H, br s).

### 実施例 2 2 6

#### N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-フェニルウレア

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (89.0 mg, 0.280 mmol) 及びフェニルイソシアネート (36.6 mg, 0.307 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 50 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (60.0 mg, 0.137 mmol, 48 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.43-7.50 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.02 (1H, br s),

10.27 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 2 2 6 - 1

##### 6, 7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン

WO 9 7 1 7 3 2 9 に記載の 6, 7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-オン (10.3 g, 50.0 mmol)、五硫化二リン (26.7 g, 60.0 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (26.7 g, 318 mmol) をジグリム (ジエチレングリコールジメチルエーテル) (100 ml) 中に懸濁させ、80℃にて 2 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (1000 ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水で洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (8.19 g, 37.0 mmol, 74%) を黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.11 (1H, s), 12.76 (1H, br s).

#### 製造例 2 2 6 - 2

##### 6, 7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン

6, 7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン (2.21 g, 10.0 mmol)、2-ブロモ-5-ニトロチオフェン (2.29 g, 11.0 mmol) 及び炭酸カリウム (2.07 g, 15.0 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) 中、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.93 g, 5.54 mmol, 55%) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.60 (1H, d, J = 4.8 Hz).

#### 製造例 2 2 6 - 3

##### 5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-

イルアミン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチオフェン-2-イルスルファニル)キノリン (1.39 g, 4.00 mmol)、鉄 (1.12 g, 20.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (2.18 g, 40.0 mmol) をエタノール (32 ml) - 水 (8 ml) の混合溶媒に懸濁させ 80°C で 5 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3: 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.93 g, 5.54 mmol, 55 %) を黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.04 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 5.0 Hz).

実施例 2 2 7

N-(5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (31.8 mg, 0.100 mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (15.1 mg, 0.110 mmol) から、実施例 2 2 6 と同様の手法により、表記化合物 (29.3 mg, 64.3 mmol, 64 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.45 - 7.51 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.05 (1H, br s), 10.29 (1H, br s).

実施例 2 2 8

N-(5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(3-フルオロフェニル)ウレア

5-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び 3-フルオロフェニルイソシアネート

(15.1 mg, 0.110 mmol) から、実施例 2 2 6 と同様の手法により、表記化合物 (62.0 mg, 0.136 mmol, 68 %) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 6.80 -6.85 (1H, m), 7.17 -7.21 (1H, m), 7.29 -7.36 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.42 -7.48 (1H, m), 8.48 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 9.18 (1H, br s), 10.27 (1H, br s).

#### 実施例 2 2 9

N - (3 - シアノフェニル) - N' - (5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イル) ウレア

5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イルアミン (64 mg, 0.200 mmol) 及び 3 - シアノフェニルイソシアネート (31.7 mg, 0.220 mmol) から、実施例 2 2 6 と同様の手法により、表記化合物 (60.0 mg, 0.130 mmol, 65 %) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.73 -6.77 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.44 -7.48 (1H, m), 7.49 -7.54 (1H, m), 7.71 -7.75 (1H, m), 7.94 -7.96 (1H, m), 8.48 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.30 (1H, br s), 10.40 (1H, br s).

#### 実施例 2 3 0

N - (5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イル) - N' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

5 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チオフェン - 2 - イルアミン (31.8 mg, 0.100 mmol) 及びチアゾール - 2 - イルカルバミン酸フェニルエステル (33.0 mg, 0.150 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°C にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (25.6 mg, 0.058 mmol, 58 %) を無色結晶

として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.74 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 6.75-6.80 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.40 (1H, s), 8.48 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz).

### 実施例 2 3 1

N - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル ) チオフェン - 2 - イル ) - N' - ( 3 - メタンシルホニルフェニル ) ウレア

5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル ) チオフェン - 2 - イルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び ( 3 - メタンシルホニルフェニル ) カルバミン酸フェニルエステル (87.4 mg, 0.300 mmol) から、実施例 2 3 0 と同様の手法により、表記化合物 (61.0 mg, 0.118 mmol, 59 %) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.75 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.53-7.60 (2H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 8.48 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 9.40 (1H, br s), 10.35 (1H, br s).

### 実施例 2 3 2

N - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル ) チオフェン - 2 - イル ) - N' - ( 2 - ヒドロキシメチルフェニル ) ウレア

( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル ) チオフェン - 2 - イル ) カルバミン酸フェニルエステル (43.9 mg, 0.100 mmol) 及び 2 - アミノベンジルアルコール (24.6 mg, 0.200 mmol) から、実施例 2 3 0 と同様の手法により、表記化合物 (27.0 mg, 0.058 mmol, 58 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.54 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 5.51 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.28-7.34 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.80-7.84 (1H, m), 8.46-8.50 (2H, m), 10.89 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

### 製造例 2 3 2 - 1

(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル

5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イルアミン (696 mg, 2.00 mmol) 及びピリジン (174 mg, 2.20 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) - ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合溶媒中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (329 mg, 2.10 mmol) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物に酢酸エチル、続けてヘキサンを加えて析出した結晶を濾取し、通風乾燥することにより表記化合物 (720 mg, 1.64 mmol, 82%) を黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.08 (3H, s), 4.09 (3H, s), 6.86 -6.92 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.36 -7.41 (2H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.75 (1H, br s).

実施例 2 3 3

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(3-ヒドロキシメチルフェニル)ウレア

製造例 2 3 2-1 で得られた (5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル (43.9 mg, 0.100 mmol) 及び 3-アミノベンジルアルコール (24.6 mg, 0.200 mmol) から、実施例 2 3 0 と同様の手法により、表記化合物 (25.0 mg, 0.054 mmol, 54%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.19 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.43-7.46 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.97 (1H, s).

実施例 2 3 4

N-(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)-N'-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ウレア

(5-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チオフェン-2-イル)カルバミン酸フェニルエステル (43.9 mg, 0.100 mmol) 及び 4-アミノベンジルアルコール (224 mg, 1.82 mmol) から、実施例 230 と同様の手法により、表記化合物 (27.0 mg, 0.058 mmol, 58 %) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.07 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.88 (1H, s), 10.13 (1H, s).

#### 実施例 235

#### N-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-フェニルウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び フェニルイソシアネート (26.2 mg, 0.220 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (53.2 mg, 0.121 mmol, 60 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.98-7.05 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43-7.47 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.10 (1H, s), 10.29 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 235-1

#### 6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル)キノリン

6,7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-チオン (2.21 g, 10.0 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) に懸濁し、0°C で 2-ブロモ-5-ニトロチアゾール



ル (2.30 g, 11.0 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1 N-水酸化ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.70 g, 4.87 mmol, 49 %) を淡黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.00 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 4.8 Hz).

### 製造例 235-2

#### 2- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン

6, 7-ジメトキシ-4- (5-ニトロチアゾール-2-イルスルファニル) キノリン (699 mg, 2.00 mmol)、鉄 (559 mg, 10.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.07 g, 20.0 mmol) をエタノール (20 ml) - 水 (5 ml) の混合溶媒に懸濁させ 80°C で 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (190 mg, 0.595 mmol, 30 %) を黄褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.99 (2H, br s), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.17 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.42 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.2 Hz).

### 実施例 236

#### N- (2- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

2- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5

ーイルアミン (64.0 mg, 0.200 mmol) 及び 4-フルオロフェニルイソシアネート (30.1 mg, 0.220 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (62.3 mg, 0.136 mmol, 68 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.42-7.48 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.14 (1H, s), 10.32 (1H, br s).

#### 実施例 237

N-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)-N'-(3-フルオロフェニル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 3-フルオロフェニルイソシアネート (45.2 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (70.0 mg, 0.153 mmol, 51 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.80-6.86 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.66 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.33 (1H, s), 10.37 (1H, br s).

#### 実施例 238

N-(3-シアノフェニル)-N'-(2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イル)ウレア

2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル)チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 3-シアノフェニルイソシアネート (47.6 mg, 0.330 mmol) から、235 と同様の手法により、表記化合物 (94.0 mg, 0.203 mmol, 68 %) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.45-7.54 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.70-7.74 (1H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.44 (1H, s), 10.49 (1H, br s).

#### 実施例 239

N - (2, 4-ジフルオロフェニル) - N' - (2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) ウレア

2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 2, 4-ジフルオロフェニルイソシアネート (51.2 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (123 mg, 0.259 mmol, 86 %) を淡橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.84-7.91 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.84 (1H, s), 10.48 (1H, br s).

実施例 240

N - (2-クロロフェニル) - N' - (2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) ウレア

2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 2-クロロフェニルイソシアネート (50.6 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (132 mg, 0.279 mmol, 93 %) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47-7.50 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.01-8.04 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.62 (1H, s), 10.85 (1H, br s).

実施例 241

N - (3-クロロフェニル) - N' - (2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イル) ウレア

2 - (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルスルファニル) チアゾール-5-イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 3-クロロフェニルイソシアネート (50.6 mg, 0.330 mmol) から、実施例 235 と同様の手法により、表記化合物 (124 mg, 0.262 mmol, 87 %) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04-7.09 (2H,

m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.63 -7.66 (2H, m), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.30 (1H, s), 10.40 (1H, br s).

#### 実施例 2 4 2

N - (4 - クロロフェニル) - N' - (2 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イル) ウレア

2 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イルアミン (95.8 mg, 0.300 mmol) 及び 4 - クロロフェニルイソシアネート (50.6 mg, 0.330 mmol) から、実施例 2 3 5 と同様の手法により、表記化合物 (120 mg, 0.253 mmol, 85 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.31 -7.36 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.45 -7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.24 (1H, s), 10.34 (1H, br s).

#### 実施例 2 4 3

N - (2 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イル) - N' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

2 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルスルファニル) チアゾール - 5 - イルアミン (216 mg, 0.676 mmol) 及びピリジン (58.8 mg, 0.743 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) 中に溶解させ、氷冷下 4 - ニトロフェニルクロロホルメイト (150 mg, 0.743 mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌後、2 - アミノチアゾール (101 mg, 1.01 mmol) 及びトリエチルアミン (1 ml) 加えた後、60°C にて 1 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (57 mg, 0.128 mmol, 19 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03 -7.09 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.66 (1H, br s), 8.55 (1H,

d,  $J = 4.8$  Hz).

#### 実施例 2 4 4

##### 7-メトキシ-4-(5-(3-フェニルウレイド)チオフエン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-(5-アミノチオフエン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (49.0 mg, 0.150 mmol) 及びフェニルイソシアネート (19.6 mg, 0.165 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (25.0 mg, 0.056 mmol, 37 %) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.95 (1H, br s), 10.21 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 2 4 4-1

##### 7-メトキシ-4-(5-ニトロチオフエン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (1.18 g, 5.00 mmol) 及び硫化ナトリウム (1.20 g, 5.50 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) 中、60°C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、2-ブロモ-5-ニトロチオフエン (1.25 g, 6.00 mmol) を加え、さらに 60°C にて 1 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (50 ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水及びメタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (700 mg, 1.94 mmol, 39 %) を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz),

7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.82 (1H, br s), 7.90 (1H, br s), 8.23 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 8.53 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz).

#### 製造例 2 4 4 - 2

#### (4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド)

7 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロチオフェン - 2 - イルスルファニル) キノリン - 6 - カルボキサミド (320 mg, 0.885 mmol)、鉄 (247 mg, 4.43 mmol) 及び塩化アンモニウム (481 mg, 8.85 mmol) をエタノール (8 ml) - 水 (2 ml) - ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合溶媒に懸濁させ 80℃で 15 分間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、テトラヒドロフラン - メタノールの混合溶媒で洗い込んだ。有機層に酢酸エチルを加え水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (164 mg, 0.495 mmol, 56 %) を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 6.00 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 6.34 (2H, s), 6.83 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.77 (1H, br s), 7.86 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz).

#### 実施例 2 4 5

#### 4 - (5 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド) チオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド

4 - (5 - アミノチオフェン - 2 - イルスルファニル) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキサミド (49.0 mg, 0.150 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (22.6 mg, 0.165 mmol) から、実施例 2 4 4 と同様の手法により、表記化合物 (50.0 mg, 0.107 mmol, 71 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.45 - 7.51 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.99 (1H, br s), 10.24 (1H, br s).

実施例 2 4 67-メトキシ-4-(5-(3-チアゾール-2-イルウレイド)チオフエン-2-イルスルファニル)キノリン-6-カルボキサミド

4-(5-アミノチオフエン-2-イルスルファニル)-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド (66.0 mg, 0.200 mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (66.0 mg, 0.300 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85℃にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル：メタノール = 15 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (35.0 mg, 0.077 mmol, 38 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.77-6.83 (1H, m), 7.01-7.12 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, br s), 7.89 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz).

実施例 2 4 7N1-[5-({7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-2-チエニル]-N'- (4-フルオロフェニル)ウレア

5-({7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-2-チオフエニルアミン 190mg、パラフルオロフェニルイソシアネート 69mg、テトラヒドロフラン 30ml を室温で30分攪拌した。有機溶媒を減圧留去し残さを NH type シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーにて精製(酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=10：1)を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルを加え固体化させた。黄褐色固体 16mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.87 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 2.40-2.57 (6H, m), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, t, J= 7.2Hz), 6.68 (1H,

d, J= 4.0Hz), 6.71 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.11 (2H, dd, J= 8.8Hz, 8.8Hz), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, d, J= 4.0Hz), 7.34 (1H, s), 7.45 (2H, dd, J= 8.8Hz, 4.8Hz), 8.44 (1H, d, J= 4.8Hz), 8.94 (1H, bs), 10.15 (1H, bs).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 2 4 7 - 1

##### 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリン 28.1g、五硫化ニリン 53.4g、炭酸水素ナトリウム 53.7g、ジエチレングリコール ジメチルエーテル 200ml を、80℃で 2 時間攪拌した。室温に戻し氷水中に展開し 40 分攪拌した後固体を濾取し、60℃で風乾した。黄色粉末 29.1g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, J= 6.4Hz), 7.33 -7.50 (5H, m), 7.71 (1H, d, J= 6.4Hz), 8.11 (1 H, s).

#### 製造例 2 4 7 - 2

##### 2 - {[ 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル ] スルファニル} - 5 - ニトロチオフエン

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン 14.3g、2 - ブロモ - 5 - ニトロトオフエン 10g、炭酸カリウム 9.9g、ジメチルホルムアミド 150ml を室温で 6 時間攪拌した。水を加え析出した固体を濾取し、固体を水ついで酢酸エチルで洗浄した。15.7g の黄色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.92 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J= 4.8Hz, 1.6Hz), 7.32 -7.44 (4H, m), 7.49 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J= 4.4Hz, 1.6Hz), 8.16 (1H, dd, J= 4.4Hz, 2.0Hz), 8.58 (1H, dd, J= 4.8Hz, 1.6Hz).

#### 製造例 2 4 7 - 3

##### 6 - メトキシ - 4 - [( 5 - ニトロ - 2 - チエニル ) スルファニル] - 7 - キノリノール

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - [( 5 - ニトロ - 2 - チエニル ) スルファニル] キノリン 4.0g、トリフルオロ酢酸 40ml、チオアニソール 4ml を



65℃で2時間攪拌した。室温に戻し溶媒を減圧留去し残さにメタノール 80ml、ついで重曹水を発泡が収まるまで加えた。析出した固体を濾取し、黄色粉末 2.7g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.92 (3H, s), 7.16 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.15 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.52 (1H, d, J= 4.8Hz).

#### 製造例 2 4 7 - 4

N,N-ジエチル-N-[3-({6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]-7-キノリル}オキシ)プロピル]アミン

6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]-7-キノリノール 500mg、3-ジエチルアミノプロパノール 290mg、ジエチルアゾジカルボキシレート 390mg、トリフェニルホスフィン 590mg、テトラヒドロフラン 30ml、1-メチル-2-ピロリジノン 2ml、ジメチルスルホキシド 10ml を 0℃で5時間ついで室温で10時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を2N塩酸水で逆抽出した。塩酸水抽出液に5N水酸化ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を水ついで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。NH type シリカゲルをガラスフィルターにしき酢酸エチル層を通し、溶媒を減圧留去して赤褐色油状物 500mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.87 (2H, tt, J= 7.2Hz, 7.2Hz), 2.40-2.58 (6H, m), 3.93 (3H, s), 4.20 (2H, t, J= 7.2Hz), 7.21 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.37 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.18 (1H, d, J= 4.0Hz), 8.60 (1H, d, J= 4.8Hz).

#### 製造例 2 4 7 - 5

5-({7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-2-チオフエンアミン

N,N-ジエチル-N-[3-({6-メトキシ-4-[(5-ニトロ-2-チエニル)スルファニル]-7-キノリル}オキシ)プロピル]アミン 525mg、鉄粉 330mg、塩化アンモニウム 660mg、エタノール 20ml、水 5ml を 80℃で80分攪拌した。セライト濾過し、濾液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリ

カゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル：メタノール＝3：1）を行った。190mg の褐色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 (6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.88 (2H, tt,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $7.2\text{Hz}$ ), 2.47-2.57 (6H, m), 3.92 (3H, s), 4.16 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.96 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.25-6.30 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, s), 8.45 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ).

#### 実施例 2 4 8

N-[2-({7-[3-(ジエチルアミノ)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}スルファニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N,N-ジエチル-N-[3-({6-メトキシ-4-[(5-ニトロ1-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]-7-キノリル}オキシ)プロピル]アミン 770mg、鉄粉 480mg、エタノール 17ml、酢酸 3.4ml を 80°C で 10 分攪拌した。反応溶液に水 100ml、酢酸エチル 60ml、炭酸カリウム 10g を加え次いでセライト濾過した。濾液を分液し、酢酸エチル層を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通した。こうして得られた酢酸エチル溶液に p-フルオロフェニルイソシアネート 0.58ml を加え室温で 17 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチル：メタノール＝100：1 について 50:1 について 10:1）を行った。目的物を淡黄色固体として 30mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.88 (2H, tt,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $6.4\text{Hz}$ ), 2.46 (4H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 4.17 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.43 (2H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $4.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, bs).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 2 4 8-1

2 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル} - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール

7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - キノリンチオン 14.8g、2 - ブロモ - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 10.4g、炭酸カリウム 10.3g、ジメチルホルムアミド 150ml を室温で 50 分攪拌した。反応液に水 800ml を加え析出した固体を濾過し酢酸エチルで洗浄し目的物を淡黄土色粉末として 13.4g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.32 - 7.53 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ).

製造例 2 4 8 - 2

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリノール

2 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリル] スルファニル} - 5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール 2.0g、トリフルオロ酢酸 20ml、チオアニソール 2ml を 65°C で 90 分攪拌した。室温に戻し溶媒を減圧留去し残さにメタノール 40ml、ついで重曹水を発泡が収まるまで加えた。析出した固体を濾取し、黄色粉末 1.4g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.87(3H, s), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, dd,  $J = 4.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 10.52(1H, s).

製造例 2 4 8 - 3

N, N - ジエチル - N - [3 - ({6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ 1 - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリル} オキシ) プロピル] アミン

6 - メトキシ - 4 - [(5 - ニトロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) スルファニル] - 7 - キノリノールを用いて、製造例 2 4 7 - 2 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (6H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.91 (2H, tt,  $J = 6.4\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$ ), 2.45 - 2.65 (6H, m), 3.86 (3H, s), 4.20 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 7.42 (1H,